



“

*Utili se la dieta non ottiene risultati soddisfacenti, ma il farmaco è eccessivo*

”

## Steroli, fibre, nutraceutici per il controllo della colesterolemia senza ricorrere a farmaci

Arrigo F.G. Cicero, Riccardo Urso

*Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna*

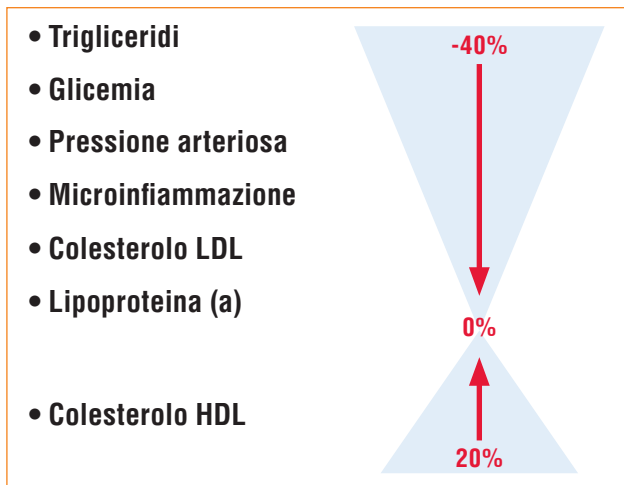
**L**’ipercolesterolemia è un fattore di rischio cardiovascolare ben noto. Livelli non ottimali di colesterolo LDL nel sangue sono associati, nel pensiero comune, a una dieta scorretta e alla sedentarietà: ma questo è vero solo fino a un certo punto. La colesterolemia LDL viene infatti modificata in negativo soprattutto da comportamenti alimentari “estremi”; il passaggio da una dieta moderatamente scorretta a una qualitativamente accettabile può non comportare, in molti casi, variazioni significative della colesterolemia: **in media la variazione della colesterolemia LDL legata alle modificazioni della dieta è del 5-10% circa** (Fig. 1).

Le modificazioni in positivo dello stile di vita, quali l’astensione dal fumo di sigaretta, l’incremento dell’attività fisica, la moderata assunzione

di alcolici, sono associati a significative riduzioni della trigliceridemia e a un aumento della colesterolemia HDL, ma non hanno particolare effetto sui livelli di colesterolemia LDL.

Va detto a questo punto che, a dispetto di una prima lettura, tale premessa non nega, ma anzi sostiene con forza quello che viene definito **“approccio non farmacologico all’ipercolesterolemia”**, che si è comunque dimostrato **essenziale per preservare lo stato di salute cardiovascolare, anche per gli effetti “non lipidici” degli interventi di miglioramento della dieta, complementari a quelli sulla colesterolemia LDL.**

Oltre alla correzione della dieta stessa, tuttavia, il miglioramento del profilo lipidico può contare su alcuni principi, di origine vegetale, la cui azio-



**Fig. 1.** Effetto medio dell'intervento sullo stile di vita rispetto ai principali fattori di rischio cardiovascolare

ne sulla colesterolemia è ben documentata, ed in alcuni casi riconosciuta dall'Autorità Europea competente (EFSA). L'obiettivo di questa breve rassegna è perciò sintetizzare i dati esistenti sui principi (spesso definiti "nutraceutici") per cui è dimostrata la capacità di influire positivamente sui livelli moderatamente elevati di colesterolo nel sangue.

## Inibitori dell'assorbimento intestinale del colesterolo

Ben l'80-90% della colesterolemia proviene dalla sintesi epatica. Nonostante ciò, è possibile agire efficacemente con la dieta sul 10-20% di derivazione intestinale attraverso il blocco, o la riduzione, dell'assorbimento del colesterolo alimentare e il contemporaneo blocco del ricircolo entero-epatico del colesterolo, che viene normalmente eliminato con la bile. Nella nostra dieta **possiamo potenziare questo meccanismo aumentando il consumo di fibre solubili e steroli vegetali** <sup>1</sup>.

### Steroli vegetali (Fitosteroli)

I fitosteroli sono molecole facilmente reperibili nel mondo vegetale, nel quale svolgono lo stesso ruolo strutturale che il colesterolo svolge nelle cellule animali.

I fitosteroli ( $\beta$ -sitosterolo, campesterolo, avenasterolo, ecc.) sono presenti ad **alte concentrazioni in molti semi (e negli oli che ne derivano, specie nell'olio di mais)**, nella frutta secca, in molte spezie. I fitosteroli, estratti e concentrati, possono inoltre essere **aggiunti ai cosiddetti alimenti funzionali**: yogurt, bevande a base di latte fermentato, margarine e prodotti da forno.

L'effetto ipocolesterolemizzante di steroli e stanoli vegetali è noto da decenni. Entrambe queste classi di molecole posseggono una struttura chimica molto simile, come si ricordava, a quella del colesterolo; essi, per questa analogia strutturale competono con il colesterolo (alimentare o di origine biliare) presente nel lume intestinale, **limitandone l'assorbimento (-30/40%) e riducendo così significativamente la colesterolemia**. Una recente meta-analisi di 124 studi clinici controllati mostra infatti come la supplementazione quotidiana di fitosteroli, in dosi comprese tra 0,6 e 3 grammi, porti a una riduzione dose-dipendente della colesterolemia LDL, fino al 12%. Dosi maggiori non sembrano apportare vantaggi significativi; secondo alcuni autori, anzi, aumentando il rischio di assorbimento intestinale dei fitosteroli, possono addirittura esercitare effetti controproducenti sulla parete arteriosa.<sup>2</sup>

Sulla base della letteratura disponibile l'EFSA (Ente europeo per la sicurezza degli alimenti) ha stabilito che steroli e stanoli vegetali contribuiscono al mantenimento di livelli normali di colesterolo nel sangue alla dose giornaliera di 0,8 g, mentre **riducono la colesterolemia a dosi comprese tra 1,5 e 3 grammi/die**. In quest'ultimo caso, che può essere applicato a **margarine spalmabili, prodotti lattiero-caseari, maionese e salse da insalata**, EFSA precisa che, "quando si fa riferimento all'entità dell'effetto, al consumatore devono essere comunicati l'intero intervallo "da 7 a 10%" per gli alimenti che assicurano un'assunzione giornaliera di 1,5-2,4 g di steroli vegetali, oppure l'intero intervallo "da 10 a 12,5%" per gli alimenti che assicurano un'assunzione giornaliera di 2,5-3 g di steroli vegetali, e **il tempo necessario ad ottenere l'effetto "in 2-3 settimane"**.

Non sembrano avere effetti significativi sulla trigliceridemia o sulla colesterolemia HDL.

I prodotti arricchiti in fitosteroli dovrebbero essere consumati al termine del pasto principale, ed assunti con regolarità (di fatto, cronicamente): all'interruzione del consumo fa seguito un'immediata risalita della colesterolemia.

### **Fibre solubili**

Come i fitosteroli, anche le fibre inibiscono l'assorbimento intestinale del colesterolo, seppure in modo meno selettivo. Tuttavia **le fibre** usualmente hanno altri **effetti biologicamente rilevanti, che si associano alla riduzione della colesterolemia**: l'aumento della percezione di sazietà (che riduce lo snacking e l'assunzione di calorie), la riduzione dell'indice glicemico degli alimenti (che riduce l'infiammazione sistemica e l'insulino-resistenza), l'assorbimento di calorie legate a carboidrati e lipidi (con ripercussioni positive sul peso corporeo e sui parametri metabolici correlati).

L'assunzione dietetica di fibre si può aumentare, con un maggior consumo quotidiano di vegetali (specie **verdure**, la frutta contiene a parità di peso meno fibre), ma anche sostituendo le farine raffinate con **pane e pasta/riso integrali**, e/o utilizzando **alimenti funzionali** arricchiti in fibre (usualmente viene impiegato beta-glucano, derivato dall'avena).

Le fibre possono essere anche assunte come supplemento: la fibra supplementata più studiata è indubbiamente lo **Psillio micronizzato**, derivato dalla Plantago ovata. Di grande interesse sono anche le proprietà del **glucomannano e del fieno greco**: il loro effetto ipocolesterolemizzante è relativamente dose-dipendente e variabile da individuo a individuo, stimabile tra il 5 e il 10%<sup>3 4</sup>.

### **Focus sui beta-glucani**

I beta-glucani (1-3,1-4 β-D-glucani) sono polisaccaridi del glucosio. Il peculiare legame chimico tra le singole molecole del glucosio stesso, nel beta-glucano, rende il legame non attaccabile dagli enzimi amidolitici intestinati: il beta-glucano è quindi, a tutti gli effetti, una fibra alimentare,

presente nella **crusca dei chicchi dei cereali, in particolare di orzo e avena; meno nella segale e nel frumento**. Altre fonti di queste fibre solubili sono il lievito del pane, alcuni miceti e alcuni tipi di funghi. A contatto con l'acqua, i beta-glucani formano una **massa viscosa**, in grado di svolgere più funzioni benefiche, sia sul **transito intestinale**, sia sul **metabolismo lipidico e glucidico**.

**Controllo della colesterolemia** - I beta-glucani hanno ottenuto dall'EFSA l'approvazione dei seguenti claims, basati sulle evidenze emerse dalla ricerca clinica: alla dose quotidiana di almeno 3 grammi, inseriti in un'alimentazione comune equilibrata, i beta-glucani di orzo e avena «contribuiscono a mantenere equilibrati i livelli di colesterolemia» e «contribuiscono a ridurre la colesterolemia». **Con 3 g/die di beta-glucani, la riduzione della colesterolemia risulta del 5-12%**. Per ogni grammo assunto con l'alimentazione, la colesterolemia totale si riduce di 1,7 mg/dl e quella LDL di 2,2 mg/dl, contribuendo a mantenere i valori fisiologici dei due parametri in una popolazione sana.

**Metabolismo glucidico** - Grazie alla loro viscosità i beta-glucani, anche in quantità limitate, ritardano lo svuotamento gastrico e quindi l'assorbimento di glucosio. Oggi è dimostrato che: i pasti contenenti beta-glucani sono caratterizzati da una **risposta glicemica ridotta** rispetto ai pasti di controllo; la riduzione maggiore si ha dopo pasti che comprendono **orzo e avena integrali**; nei cibi lavorati la riduzione della risposta glicemica si ottiene introducendo almeno 4 g di beta-glucani da orzo o avena. Il parere dell'EFSA in proposito sottolinea che «la riduzione della glicemia post-prandiale si ottiene solo se sono presenti almeno **4 g di beta-glucani di orzo o avena ogni 30 g di carboidrati disponibili**» ed è su questa base che un prodotto lavorato può chiedere e ottenere il claim relativo.

## **I nutraceutici per la colesterolemia**

Con il termine **nutraceutico** si intende una **sostanza di origine naturale** dotata di proprietà

farmacologiche note, esplicate dalla sostanza di per sé, oppure nella sua forma concentrata, ma non tali da poter essere considerate “farmaco”. Molta attenzione stanno suscitando, sia tra i ricercatori e i clinici, sia tra i consumatori, alcuni nutraceutici, che hanno dimostrato di poter svolgere un ruolo non secondario nei pazienti con dislipidemie: le monacoline, la berberina, i policosanoli in particolare sembrerebbero capaci di ridurre in modo significativo la colesterolemia, anche se in misura differente da sostanza a sostanza.

### Monacoline

Le monacoline sono **metaboliti fungini**, estratte da colture di *Monascus purpureus*, cioè il contaminante che conferisce un **colore rossastro al riso su cui si sviluppa** (ecco perché si parla di “riso rosso fermentato”).

Le monacoline sono molte, dotate di strutture complesse, ma tutte simili a quelle delle statine naturali. Il loro meccanismo d’azione è infatti lo stesso, mediato dall’inibizione reversibile dell’HMG-CoA reduttasi, l’enzima epatico responsabile della fase limitante della sintesi di colesterolo. **In Italia la dose utilizzabile è di soli 3 mg al giorno**, con la quale si ottiene una riduzione della colesterolemia che non supera il 15%. Di recente, però, l’EFSA ha riconosciuto come efficace e sicuro anche un dosaggio pari a 10 mg/die, con cui si raggiunge il 20% di riduzione della colesterolemia.

### Berberina

La berberina è un **alcaloide naturale**, presente in notevoli concentrazioni in numerose piante medicinali (*Hydrastis canadensis*, *Coptis chinensis*, *Berberis aquafolium*, *Berberis vulgaris*, *Berberis aristata*). **L’azione si esplica a livello epatico**, ma in modo complesso e non ancora completamente chiarito, probabilmente molto vicino a quello degli ipocolesterolemizzanti più recenti, gli antagonisti dell’enzima PCSK9. Si sa che, alla dose di **500 mg/die**, si ottiene una riduzione sia della colesterolemia LDL (-20%) sia della trigliceridemia (-25%).

### Policosanoli

I policosanoli sono una miscela di polialcoli di diversa lunghezza. Si estraggono dalla cera della canna da zucchero, dalla cera d’api, dalla crusca di riso e da altri vegetali. La loro efficacia ipocolesterolemizzante, quando impiegati da soli (non in associazione ad altri nutraceutici), è dubbia e stimabile attorno al 5%. Gli studi quindi proseguono.

### Altre sostanze attive

Di altri fitoterapici a cui si fa ricorso per la riduzione della colesterolemia, tra cui gli **estratti di aglio, carciofo e cardo mariano**, non è ancora noto il principio attivo responsabile. L’effetto, che non è comunque particolarmente marcato, potrebbe anche essere ascritto ai **fitocomplessi**. Un’altra sostanza di interesse è il **gamma-orizanolo**, estratto dalla crusca del riso, che agirebbe interferendo con l’assorbimento intestinale del colesterolo presente negli alimenti.

Infine, da citare sono i **flavoni metossilati presenti nella buccia degli agrumi**: impiegati come estratto, sembrano inibire in modo diretto la formazione sia di LDL sia di VLDL. Le dimostrazioni di efficacia nell’uomo sono però ancora carenti.

### I prodotti associati

In Italia la maggior parte dei nutraceutici ad azione ipolipemizzante si trova in commercio sotto forma di composito, ovvero di associazione di diverse sostanze, a dosaggi che assicurino l’efficacia, senza compromettere la tollerabilità.

Tra le associazioni più testate vi è quella tra monacoline (3 mg) e policosanoli (10 mg), che porterebbe a una riduzione della colesterolemia LDL di circa il 20%. Un’altra associazione nota è quella tra policosanoli, che inibiscono la sintesi del colesterolo e berberina, che facilita l’eliminazione del colesterolo circolante: in questo modo si raggiunge una riduzione della colesterolemia fino al 25%, ma anche una riduzione della trigliceridemia fino al 20%. Ulteriori vantaggi: l’efficacia nei soggetti che non possono assumere statine e un effetto dimostrato sulla vasodilatazione e sull’onda di pulsazione aortica, noti marcatori indiretti di salute vascolare.



## Conclusioni

Il controllo della colesterolemia è da sempre un tema complesso, nel quale confluiscono più componenti, diverse da soggetto a soggetto.

Anche se l'alimentazione influisce sui livelli circolanti di colesterolo totale e LDL in misura ridotta (10%), il cosiddetto "controllo non farmacologico della colesterolemia" ha dimostrato di essere efficace sulla riduzione del rischio cardiovascolare, anche al di là dello stretto effetto sui livelli della colesterolemia (totale e LDL).

In questo contesto, le opzioni che hanno dimostrato efficacia sono più d'una e tali da adattarsi alle condizioni del singolo, in modo da aumentare l'accettabilità personale.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Griffin BA. *Nonpharmacological approaches for reducing serum low-density lipoprotein cholesterol*. *Curr Opin Cardiol*. 2014;29(4):360-5.
- <sup>2</sup> Ras RT, Geleijnse JM, Trautwein EA. *LDL-cholesterol-lowering effect of plant sterols and stanols across different dose ranges: a meta-analysis of randomised controlled studies*. *Br J Nutr*. 2014 Jul;112(2):214-9.
- <sup>3</sup> Thies F, Masson LF, Boffetta P, Kris-Etherton P. *Oats and CVD risk markers: a systematic literature review*. *Br J Nutr*. 2014 Oct;112 Suppl 2:S19-30.
- <sup>4</sup> Cicero AF, Tartagni E, Ertek S. *Nutraceuticals for metabolic syndrome management: from laboratory to benchside*. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014;12(4):565-71.