

# TERAPIA IPOCOLESTEROLIZZANTE: POSSIBILE USO DEI FITOSTEROLI VEGETALI IN SUPPORTO ALLA DIETA E/O AI FARMACI

Formazione

GERARDO MEDEA

Area Metabolica SIMG, Brescia

È ormai noto e consolidato il concetto del legame inequivocabile tra ipercolesterolemia e aumentato rischio di cardiopatia ischemica e del suo opposto (calo della colesterolemia = riduzione degli eventi cardiovascolari). Alcuni studi recenti (ad es. HPS [*Heart Protection Study*]<sup>1</sup> e CARDS [*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*]<sup>2</sup>) hanno inoltre dimostrato che nei soggetti a rischio cardiovascolare (RCV) molto alto, tanto più si abbassa la colesterolemia LDL (lipoproteine a bassa densità) (C-LDL), tanto più si riduce il rischio ("the lower, the better"), in assenza di una "soglia" definita al di sotto della quale la riduzione dei livelli di colesterolemia non risulti più associarsi a una riduzione del rischio stesso.

Il *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) ha recentemente definito gli obiettivi terapeutici per il C-LDL che è necessario raggiungere per un'efficace riduzione del rischio, fissandoli a < 100 mg/dl nei soggetti in prevenzione secondaria e/o ad alto RCV (inclusi i diabetici), < 130 mg/dl nei soggetti a rischio moderatamente alto e < 160 mg/dl nei soggetti a rischio basso<sup>3</sup>.

Non c'è dubbio che i farmaci più efficaci e di prima scelta per la riduzione del colesterolo totale (CT) e del C-LDL sono le statine, che in numerosissimi studi sperimentali hanno ridotto in modo significativo l'incidenza di eventi cardiovascolari acuti, con NNT (*Number Needed to Treat*) molto favorevoli in prevenzione primaria (ad es. studio WOSCOPS [*West of Scotland Coronary Prevention Study*], NNT = 40)<sup>4</sup>, ma soprattutto in prevenzione secondaria (ad es. studio 4S [*Scandinavian Simvastatin Survival Study*], NNT = 15)<sup>5</sup>.

La potenza ipocolesterolizzante delle statine è variabile, in quanto dipende dalla dose e dal tipo di molecola, e oscilla dal 20 al 50% circa, arrivando nel caso dell'associazione ezetimibe-simvastatina fino al 61% (Tab. I).

Le problematiche legate all'uso di queste molecole sono peraltro note soprattutto ai Medici di Medicina Generale (MMG), che con esse si confrontano quotidianamente: intolleranze, necessità di monitorare costantemente i soggetti per i possibili effetti avversi a livello muscolare (miopatia), scarsa *compliance* al trattamento (responsabile di interruzioni spontanee delle terapie e/o di terapie

**TABELLA I**  
**Riduzione di colesterolo in rapporto alla dose per le statine in commercio in Italia.**

| FARMACO                   | DOSE               | COLESTEROLO TOTALE | LDL           |
|---------------------------|--------------------|--------------------|---------------|
| Atorvastatina*            | 10 mg              | -28%               | -38%          |
|                           | 20 mg              | -35%               | -46%          |
|                           | 40 mg              | -40%               | -51%          |
|                           | 80 mg              | -42%               | -54%          |
| Pravastatina*             | 10 mg              | -13%               | -19%          |
|                           | 20 mg              | -18%               | -24%          |
|                           | 40 mg              | -24%               | -34%          |
| Fluvastatina*             | 20 mg              | -13%               | -17%          |
|                           | 40 mg              | -19%               | -23%          |
|                           | 80 mg**            | -24%               | -36%          |
| Simvastatina*             | 10 mg              | -21%               | -28%          |
|                           | 20 mg              | -26%               | -35%          |
|                           | 40 mg              | -30%               | -41%          |
| Ezetimibe simvastatina*** | 10 mg simvastatina |                    | -45%          |
|                           | 20 mg simvastatina |                    | -48%          |
|                           | 40 mg simvastatina |                    | -54%          |
|                           | 80 mg simvastatina |                    | -59% (57-61%) |

\* Mod. da Jones et al.<sup>6</sup>. \*\* Mod. da Ballantyne et al.<sup>7</sup>. \*\*\* Mod. da Goldberg et al.<sup>8</sup>.

discontinue), costi elevati, non rimborsabilità dei farmaci per i soggetti in prevenzione primaria e RCV < 20%. Per tali motivi è utile fornire informazioni riguardo alcuni prodotti efficaci nella riduzione del colesterolo, che possono supportare il medico nella gestione della terapia ipocolesterolizzante.

Tra le varie soluzioni che il mercato oggi offre (policosanol, lecitina e fitosteroli), questi ultimi appaiono particolarmente interessanti alla luce di alcuni studi che ne documentano l'efficacia sulla riduzione del colesterolo.

## I FITOSTEROLI: COSA SONO E COME AGISCONO

I fitosteroli sono steroli di origine vegetale strutturalmente molto simili al colesterolo, da cui differiscono per la presenza di gruppi metilici o etilici agganciati alla catena laterale della molecola. I fitosteroli più comuni sono il beta-sitosterolo, il campesterolo, e lo stigmasterolo.

Si trovano in molti cibi di comune utilizzo (oli vegetali, noci, semi, frutta, vegetali) (Tab. II), e pertanto il loro consumo dipende dalle variabili abitudini alimentari regionali e/o personali.

Si stima, comunque, che uno stile alimentare che contenga in abbondanza cibi ricchi di fitosteroli, come una dieta vegetariana, permetta di assumerne fino a 0,6 g al giorno<sup>9</sup>.

Il consumo ottimale di steroli vegetali, comunque, per ottenere un significativo effetto di riduzione del colesterolo deve essere di circa 2-2,5 grammi al giorno, ovvero oltre 5 volte il consumo giornaliero di una dieta regolare. I meccanismi di azione in base ai quali i fitosteroli abbassano il colesterolo sono molteplici e non ancora del tutto noti.

A tal proposito si è evidenziato che essi:

- Competono con il colesterolo (sia alimentare sia di origine epatica) per la sua solubilizzazione e quindi per l'incorporazione nelle micelle miste (prerequisito per l'assorbimento del colesterolo). Il colesterolo, infatti, si miscela con i sali biliari, le lecitine e i trigli-

ceridi nell'intestino per formare piccoli conglomerati idrosolubili (= micelle), responsabili dell'assorbimento del colesterolo tramite il contatto con le cellule della parete intestinale.

- Formano nel lume intestinale complessi insolubili che precipitano e sono eliminati con le feci.
- Competono con i meccanismi di trasporto di membrana del colesterolo sulla parete intestinale.

Il risultato è che l'assorbimento di colesterolo si riduce del 30-40% in quanto il colesterolo che nell'intestino non è incorporato nelle micelle è escreto con le feci (insieme alla quasi totalità degli steroli vegetali).

L'organismo compensa per il ridotto assorbimento intestinale incrementando la sintesi del colesterolo a livello epatico. Ma il risultato netto è una riduzione dei livelli ematici di C-LDL. I livelli di colesterolo HDL (lipoproteine ad alta densità) e dei trigliceridi non subiscono modificazioni.

## EFFETTO IPOCOLESTEROLIZZANTE DEI FITOSTEROLI

Una metanalisi (2003) di 41 studi ha concluso che il consumo quotidiano ottimale di 2-2,5 grammi di fitosteroli vegetali determina una riduzione media del 10% del C-LDL (Fig. 1)<sup>10</sup>.

È stata dimostrata una relazione dose-effetto continua tra fitosteroli vegetali consumati e riduzione del C-LDL<sup>11 12</sup>. Analoghe riduzioni del C-LDL sono state dimostrate anche nei soggetti diabetici tipo 2<sup>13</sup> e in quelli con ipercolesterolemia familiare<sup>14</sup>.

In un piccolo trial multicentro<sup>15</sup>, 152 soggetti con ipercolesterolemia primaria (media C-LDL: 205 mg/dl) sono stati randomizzati in 4 bracci d'intervento (placebo; 2 g di fitosteroli/die; cerivastatina 400 µg/die; 2 g fitosteroli + cerivastatina 400 µg/die). Dopo 4 settimane di trattamento è stata rilevata per ogni gruppo e rispetto al basale una riduzione del C-LDL rispettivamente del:

- 8% nel gruppo fitosteroli (n = 39) (IC 95% 4-12%, p < 0,0001 vs. placebo);

**TABELLA II**  
**Presenza di steroli vegetali in alimenti comuni nella dieta occidentale.**

| TIPO DI ALIMENTO | CIBO E PORZIONE                       | STEROLI VEGETALI (MG) |
|------------------|---------------------------------------|-----------------------|
| Oli vegetali     | • Olio di mais (raffinato, 30 ml)     | 215-286               |
|                  | • Olio di colza (raffinato, 30 ml)    | 75-219                |
|                  | • Olio di soia (raffinato, 30 ml)     | 66-98                 |
|                  | • Olio di oliva (extravergine, 30 ml) | 43-45                 |
|                  | • Olio di palma (raffinato, 30 ml)    | 15-18                 |
| Altri alimenti   | • Arachidi (100 g)                    | 119                   |
|                  | • Pane integrale (3 fette)            | 86                    |
|                  | • Broccoli (1 tazza, tagliata)        | 39                    |
|                  | • Arance (1 piccola)                  | 24                    |
|                  | • Carote (1 tazza, tagliata)          | 16                    |
|                  | • Mele (1 piccola)                    | 13                    |
|                  | • Pomodoro (1 tazza, tagliata)        | 4,7                   |

- 32% nel gruppo (n = 38) cerivastatina (IC 95% 28-36%, p < 0,0001 vs. placebo);
- 39% nel gruppo fitosteroli + cerivastatina (n = 37),

Da notare che la cerivastatina è stata ritirata dal commercio.

Un test condotto in Italia dall'Istituto Scientifico Universitario San Raffaele di Milano (non pubblicato) su 242 soggetti ai quali è stato somministrato per 4 settimane un minidrink allo yogurt al giorno addizionato con 2 grammi di fitosteroli vegetali, ha dimostrato una riduzione media del C-LDL del 15,7%. Il 53,6% dei pazienti che all'inizio dello studio erano in condizione definita "borderline" (200-240 mg/dl per il CT) ha visto a fine studio i propri livelli di CT scendere al di sotto dei 200 mg/dl.

Non esistono studi sperimentali che hanno indagato gli effetti dei fitosteroli vegetali relativamente a *end-points primari* (riduzione degli eventi cardiovascolari). Non esistono, tuttavia, studi o osservazioni che abbiano documentato effetti sfavorevoli dei fitosteroli vegetali sul RCV <sup>16</sup>.

### MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE E SICUREZZA D'USO DEI FITOSTEROLI

Gli steroli sono stati addizionati a diverse matrici alimentari (margarine, latte), anche se i minidrink allo yogurt sembrano essere quelli più semplici e graditi da assumere. I punti chiave per ottenere il massimo dell'efficacia e della sicurezza sono i seguenti:

- Assunzione durante i pasti principali (Fig. 2): alcuni test clinici <sup>17</sup> hanno infatti dimostrato che quando il minidrink allo yogurt addizionato di fitosteroli viene consumato vicino ai pasti, determina una riduzione del 9,4% del C-LDL, mentre, se consumato lontano dai pasti, la riduzione è di circa il 6%.
- Dosaggio ottimale: 2-2,5 grammi (anche se una certa riduzione dei livelli di colesterolo è riscontrabile a consumi inferiori) in un'unica dose al dì. Oltre i 3 grammi al giorno non si è riscontrato nessun effetto benefico e aumenta il rischio di effetti secondari <sup>10</sup>.
- Presenza nella matrice alimentare utilizzata per disciogliere i fitosteroli di una certa quota di grassi. Infatti, uno studio condotto addizionando i fitosteroli a un succo di frutta ha fornito risultati clinici piuttosto ambigui. Le matrici a base latte appaiono ottimali da questo punto di vista.

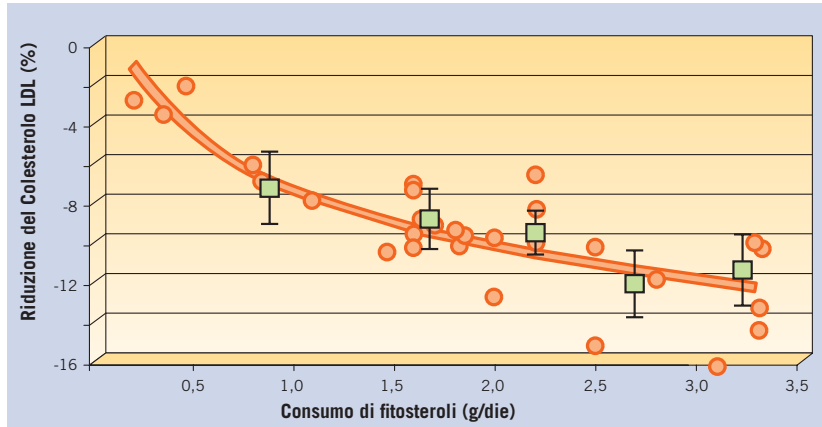


Figura 1

Effetto ipocolesterolemizzante di alimenti arricchiti in fitosteroli: relazione dose-risposta (mod. da Katan et al. <sup>10</sup>).

- Uso il più possibile continuativo, tenuto conto del meccanismo di azione di tipo competitivo.
- Supplementazione di alimenti vegetali e specificamente di frutta e verdura "colorata" per contrastare la possibile diminuzione dei livelli ematici di carotenoidi (alfa, beta-carotene e licopene) e delle vitamine liposolubili.

### QUANDO E PERCHÉ SI POTREBBERO UTILIZZARE I FITOSTEROLI VEGETALI

In prevenzione secondaria, nelle dislipidemie familiari e nei soggetti ad alto RCV i farmaci di prima scelta per la riduzione del C-LDL sono le statine.

I fitosteroli possono rappresentare una possibile opzione terapeutica nei seguenti casi:

- Pazienti che, sebbene abbiano necessità di una terapia farmacologica ipolipemizzante, per varie e

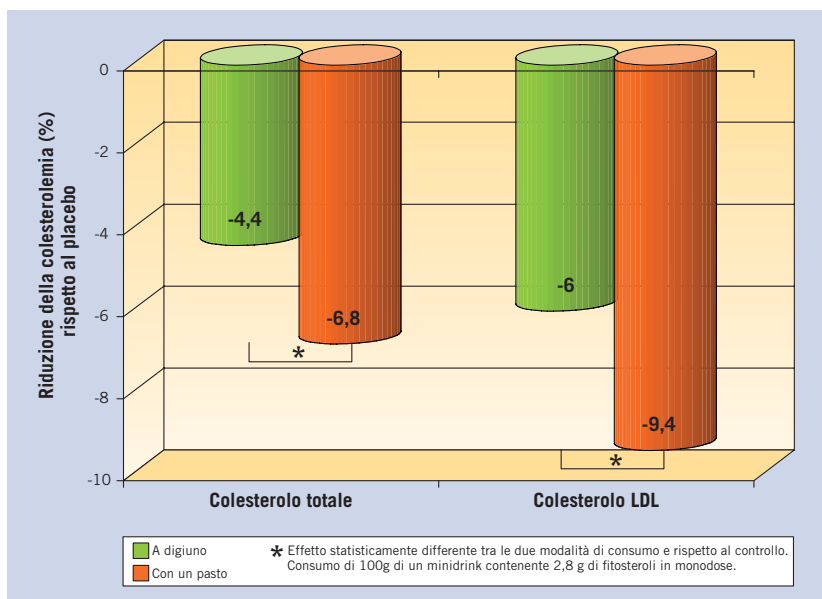


Figura 2

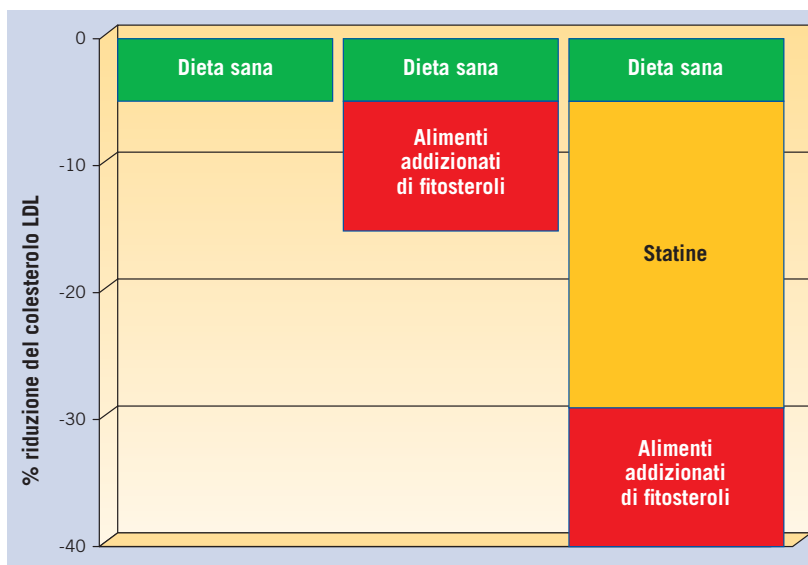
Effetto della modalità di consumo di una singola dose di fitosteroli sulla colesterolemia. Il consumo durante un pasto aumenta l'effetto sulla colesterolemia rispetto ad un consumo a digiuno (mod. da Doornbos et al. <sup>17</sup>).

motivate ragioni (categorico rifiuto di assumere farmaci, intolleranza o controindicazioni all'impiego) non possono assumere statine. Molti di questi pazienti riluttanti ad assumere farmaci di derivazione chimica per tutta la vita potrebbero, infatti, apprezzare un'alternativa "naturale".

- Soggetti a RCV moderato-basso (< 10%) nei quali non vi è indicazione a un trattamento con statine, ma che "chiedono" al medico un intervento dietetico per ridurre il C-LDL e il loro RCV.
- Soggetti ai quali viene prescritta una modificazione dello stile alimentare per abbassare il colesterolo: nell'ambito delle strategie non farmacologiche di riduzione del RCV, inserire alimenti addizionati con fitosteroli vegetali può essere vissuto dal paziente come un aspetto piacevole ed efficace per tentare di modificare positivamente il proprio stile alimentare. L'uso adiuvante dei fitosteroli vegetali (2 g/die) nella dietoterapia delle ipercolesterolemie è, peraltro, raccomandato da alcune autorevoli linee guida internazionali (ad es. linee guida della Società Internazionale di Aterosclerosi, *American Heart Association*) (Fig. 3).
- Soggetti già in terapia con statine, con valori di C-LDL molto prossimi al target terapeutico (ad es. 105 mg/dl), quando non si voglia o non si possa incrementare il dosaggio del farmaco.

### Bibliografia

- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al.; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.
- Poli A. Cholesterol and coronary heart disease: new data from the WOSCOP Study. *Pharmacol Res* 1997;35:171-2.
- Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997;20:614-20.
- Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol* 1998;81:582-7.
- Ballantyne CM, Pazzucconi F, Pinto X, Reckless JP, Stein E,



**Figura 3**

Grafico riassuntivo sull'effetto additivo di dieta, fitosteroli vegetali e statine sul C-LDL. Da notare che le percentuali relative a ciascuna sostanza sono medie approssimative e con valore puramente indicativo, poiché esiste una notevole variabilità sia tra le diverse sostanze (soprattutto le statine) sia nella risposta individuale.

McKenney J, et al. Efficacy and tolerability of fluvastatin extended-release delivery system: a pooled analysis. *Clin Ther* 2001;23:177-92.

- Goldberg AC, Sapre A, Liu J, Capece R, Mitchel YB; Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2004;79:620-9.
- Vuoristo M, Miettinen TA. Absorption, metabolism, and serum concentrations of cholesterol in vegetarians: effects of cholesterol feeding. *Am J Clin Nutr* 1994;59:1325-31.
- Katan MB, Grundy SM, Jones P, Law M, Miettinen T, Paoletti R; Stresa Workshop Participants. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc* 2003;78:965-78.
- Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. *BMJ* 2000;320:861-4.
- Hendriks HF, Weststrate JA, Van Vliet T, Meijer GW. Spreads enriched with three different levels of vegetable oil sterols and the degree of cholesterol lowering in normocholesterolaemic and mildly hypercholesterolaemic subjects. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:319-27.
- Lau VW, Journoud M, Jones PJ. Plant sterols are efficacious in lowering plasma LDL and non-HDL cholesterol in hypercholesterolemic type 2 diabetic and nondiabetic persons. *Am J Clin Nutr* 2005;81:1351-8.
- Amundsen AL, Ntanos F, Put N, Ose L. Long-term compliance and changes in plasma lipids, plant sterols and carotenoids in children and parents with FH consuming plant sterol ester-enriched spread. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:1612-20.
- Simons LA. Additive effect of plant sterol-ester margarine and cerivastatin in lowering low-density lipoprotein cholesterol in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90:737-40.
- Windler E, Zyriax BC, Eidenmuller B, Boeing H. Hormone replacement therapy and risk for coronary heart disease. Data from the CORA-study-A case-control study on women with incident coronary heart disease. *Maturitas* 2007 (in press).
- Doornbos AME, Meynen EM, Duchateau GSMJE, Knapp HCM, Trautwein EA. Intake occasion affects the serum cholesterol lowering of a plant sterol-enriched single dose yoghurt drink in mildly hypercholesterolemic subjects. *Eur J Clin Nutr* 2006;60:325-33.