

# Nutraceutica

Franca Marangoni \*, Andrea Poli

Centro Studi dell'Alimentazione "Nutrition Foundation of Italy", Milano

## PAROLE CHIAVE

Nutraceutici  
Fattori di rischio  
cardiovascolare  
Acidi grassi insaturi  
Omega-3  
Fibra  
Probiotici  
Fitosteroli  
Fitoestrogeni  
Soia  
Antiossidanti

## Sommario

Il termine "nutraceutica" definisce lo studio delle proprietà benefiche per la salute degli alimenti o dei loro costituenti, scoperte nel corso di ricerche epidemiologiche e confermate da studi di intervento. I fattori di rischio associati alle malattie cardiovascolari, che dipendono strettamente dalla dieta, possono essere maggiormente influenzati da interventi di tipo nutraceutico. Evidenze consolidate riguardano gli acidi grassi insaturi in generale e in particolare gli omega-3, la fibra alimentare, i probiotici, i fitosteroli, i fitoestrogeni, le proteine della soia e i composti di origine vegetale ad attività antiossidante.

## Introduzione

Il termine "nutraceutica" è nato alla fine degli anni Settanta dalla fusione dei vocaboli "nutrizione" e "farmaceutica", per definire lo studio delle proprietà benefiche per la salute degli alimenti o dei loro costituenti. Per "nutraceutico" s'intende quindi un particolare cibo, o un suo componente, che, oltre ad apportare calorie e nutrienti, determina benefici salutistici apprezzabili in termini di prevenzione o terapia.

I nutraceutici possono essere efficaci nel promuovere e mantenere una condizione di benessere, nel modulare l'attività del sistema immunitario e nel prevenire o curare malattie specifiche. L'aumento dell'aspettativa di vita e dell'età media della popolazione, la crescente attenzione posta alla prevenzione e quindi al benessere derivante da stili di vita e alimentari corretti, unitamente allo sviluppo delle moderne tecnologie alimentari, hanno promosso l'interesse per i nutraceutici e stimolato la ricerca in quest'area verso nuovi campi di applicazione.

Le caratteristiche funzionali degli alimenti sono state scoperte inizialmente nel corso di ricerche epidemiologiche, in seguito all'analisi delle associazioni tra le diverse abitudini alimentari, e/o la presenza di cibi tradizionali nelle differenti diete, e l'incidenza di patologie croniche o i livelli dei fattori di rischio a esse correlati. Tra i fattori di rischio, sono quelli associati alle malattie cardiovascolari, strettamente dipendenti dalla dieta, a essere maggiormente influenzati dagli interventi di tipo nutraceutico; questi ultimi rappresentano, quindi, una grande opportunità per il controllo di patologie molto frequenti nel mondo occidentale.

La correlazione tra componenti della dieta e prevenzione cardiovascolare è stata prima suggerita e poi confermata da studi epidemiologici e di intervento nutrizionale, che hanno evidenziato come alcune abitudini alimentari associate ad alti livelli di assunzione di particolari alimenti comportino la riduzione del rischio di sviluppare malattia coronarica o, più in generale, eventi vascolari ischemici.

I grassi insaturi apportati dalla dieta mediterranea, gli omega-3 contenuti soprattutto nei pesci dei mari freddi, i fitosteroli, vari costituenti di alimenti di origine vegetale, co-

\* Corrispondenza:

Franca Marangoni, Nutrition Foundation of Italy, v.le Tunisia 38, 20124 Milano,  
e-mail: marangoni@nutrition-foundation

me i fitoestrogeni, la fibra, alcune proteine e composti ad attività antiossidante, i probiotici: tutti questi sono nutraceutici, la cui efficacia in termini preventivi è supportata da numerose evidenze scientifiche.

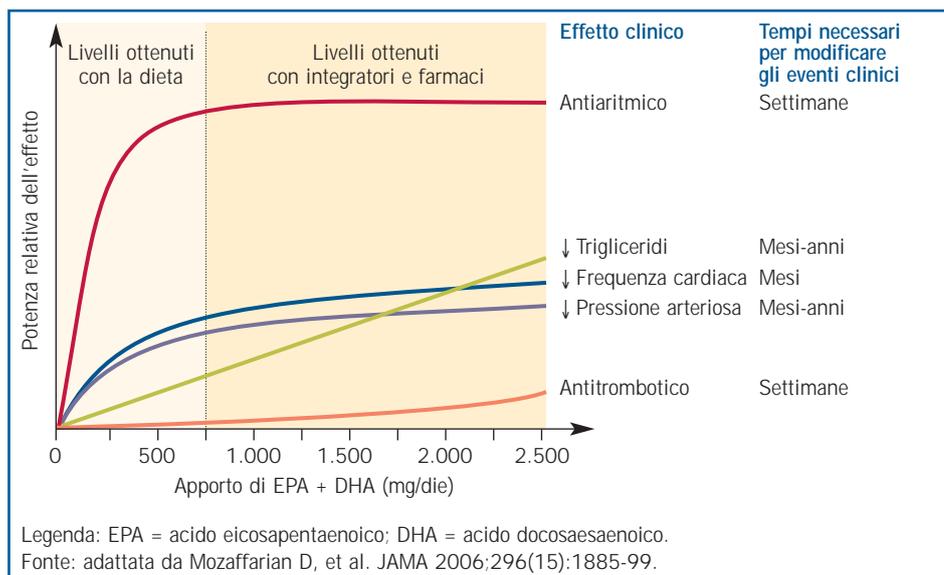
### Grassi insaturi e omega-3

Fin dalle prime osservazioni epidemiologiche è risultato evidente come i grassi contenuti nella dieta abbiano un impatto diretto sul metabolismo lipidico e lipoproteico, e siano quindi determinanti di condizioni fisiologiche o patologiche a esso associate. Infatti, fino dalla metà del secolo scorso l'incidenza ridotta di coronaropatie nelle popolazioni mediterranee che seguivano una dieta tradizionale ricca di grassi insaturi, pesce e vegetali è stata correlata con la quantità e la qualità dei grassi assunti con gli alimenti. In particolare, le prime osservazioni hanno focalizzato l'attenzione del mondo clinico sulla colesterolemia come fattore di rischio e sulla diversa azione dei vari acidi grassi su questo parametro. Per esempio, i grassi saturi (prevalentemente di origine animale) e gli insaturi a conformazione trans (contenuti nei grassi idrogenati di origine industriale) ne causano l'aumento, mentre la risposta ai grassi insaturi sembra dipendere dal numero di doppi legami presenti nella molecola e dalla loro posizione. Alti livelli di assunzione di acido oleico, il principale costituente dell'olio d'oliva e il più importante grasso insaturo presente nella dieta mediterranea, riducono minimamente il colesterolo LDL, ma aumentano la frazione HDL, migliorando quindi il rapporto tra le due classi lipoproteiche, che è associato in modo positivo alla riduzione del rischio cardiovascolare. Decisamente ipocolesterolemizzante è invece l'effetto dell'acido linoleico della serie omega-6, contenuto ad alte concentrazioni nei vegetali e soprattutto negli oli di mais, di girasole e di soia. I risultati del *Nurses' Health Study*, uno dei principali studi epidemiologici, condotto su più di 80.000 infermiere americane, hanno confermato che tale beneficio si riflette nella riduzione del 30% del rischio cardiovascolare nel quintile con i livelli di assunzione di linoleico più elevati.

La ridotta mortalità per malattie coronariche rilevata tra gli eschimesi della Groenlandia, che seguivano una dieta a base di pesce ricco di acidi grassi omega-3, ha rappresentato il punto di partenza per una lunga serie di studi osservazionali e clinici che hanno confermato un'efficacia di questi acidi grassi a lunga catena e ad alto grado di insaturazione (l'acido eicosapentaenoico, EPA, e l'acido docosaesaenoico, DHA) nella riduzione del rischio cardiovascolare, analoga a quella di farmaci ipolipemizzanti. I molteplici benefici degli omega-3 (Fig. 1), sia naturalmente contenuti negli alimenti di origine marina sia sotto forma di preparazioni farmaceutiche arricchite, sono strettamente legati alla concentrazione della dose giornaliera assunta e alla durata dell'assunzione, e si manifestano pertanto con tempi e modalità differenti. L'assunzione di 500-

*La ridotta mortalità per malattie coronariche rilevata tra gli eschimesi della Groenlandia, che seguivano una dieta a base di pesce ricco di acidi grassi omega-3, ha rappresentato il punto di partenza per una lunga serie di studi osservazionali e clinici che hanno confermato un'efficacia di questi acidi grassi a lunga catena e ad alto grado di insaturazione nella riduzione del rischio cardiovascolare, analoga a quella di farmaci ipolipemizzanti.*

**Figura 1**  
Livelli e tempi di assunzione degli omega-3 ed effetti cardiovascolari



---

*Altri effetti attribuiti agli omega-3 comprendono il miglioramento della funzionalità endoteliale, la riduzione dei livelli circolanti di citochine proinfiammatorie e una maggiore stabilità della placca aterosclerotica.*

---

1.000 mg/die di omega-3 è sufficiente per produrre in poche settimane un effetto antiaritmico o per ottenere la riduzione della pressione arteriosa nell'arco di mesi o anni; sono invece necessarie concentrazioni > 2 g/die per settimane e mesi di assunzione perché si manifestino, rispettivamente, l'effetto antitrombotico e la riduzione dei trigliceridi. Altri effetti attribuiti agli omega-3 comprendono il miglioramento della funzionalità endoteliale, la riduzione dei livelli circolanti di citochine proinfiammatorie (interleuchina-6, *tumor necrosis factor- $\alpha$* , proteina-C reattiva o PCR) e una maggiore stabilità della placca aterosclerotica. Anche alti livelli di assunzione dell'omega-3 di origine vegetale, acido  $\alpha$ -linolenico (ALA), sono stati correlati con una bassa incidenza di coronaropatie già nello storico *Seven Countries Study*. Tale osservazione ha poi trovato conferma negli studi di intervento nutrizionale successivi, come il francese *Lyon's Heart Study*. In quest'ultimo, 1-2 g/die di ALA, ottenibili con una manciata di noci, che ne sono particolarmente ricche, o con un cucchiaino di olio vegetale ad alto tenore di questo acido grasso, come l'olio canola o l'olio di soia, associati a una dieta di tipo mediterraneo ricca di vegetali e fibra, hanno ridotto del 50% circa il numero di morti e di eventi coronarici. L'azione cardioprotettiva dell'ALA sembra essere la risultante di effetti diversi, tra i quali il miglioramento della compliance arteriosa, la modulazione dell'infiammazione e della produzione di ossido nitrico, in parte a opera dello stesso ALA e in parte dell'EPA, nel quale l'ALA di origine dietetica viene convertito a livello endogeno. Effetti benefici degli omega-3 sono stati descritti anche in relazione ad altre patologie: infatti, inducendo l'organismo a produrre meno sostanze proinfiammatorie e ad aumentare la risposta immunitaria, possono migliorare le condizioni di pazienti affetti da asma, artrite reumatoide, psoriasi, morbo di Crohn, patologie dell'occhio e ridurre i sintomi di alcune malattie del sistema nervoso, come la depressione e la schizofrenia. Inoltre il consumo di pesce, e quindi di omega-3, è inversamente correlato all'incidenza di malattie neurodegenerative, come il morbo di Parkinson e l'Alzheimer.

## Fibra alimentare

---

*Per quanto riguarda l'azione cardioprotettiva della fibra, sembra ormai certo che essa comprenda la modulazione dei processi infiammatori, confermata dalla riduzione di indicatori, come la PCR, associata ad alti livelli di assunzione di fibra.*

---

La fibra alimentare esercita effetti protettivi diretti a livello del tratto gastrointestinale, rallentando lo svuotamento gastrico, aumentando il volume delle feci e migliorandone il transito. Inoltre, non essendo digerita né assorbita, subisce un processo di fermentazione da parte della microflora intestinale, da cui derivano acidi grassi a corta catena che, utilizzati come fonte energetica dalle cellule della mucosa del colon, ne migliorano la funzionalità. Questi meccanismi spiegano almeno in parte la riduzione del rischio di tumori del colon retto associata al consumo di una dieta ricca di fibra.

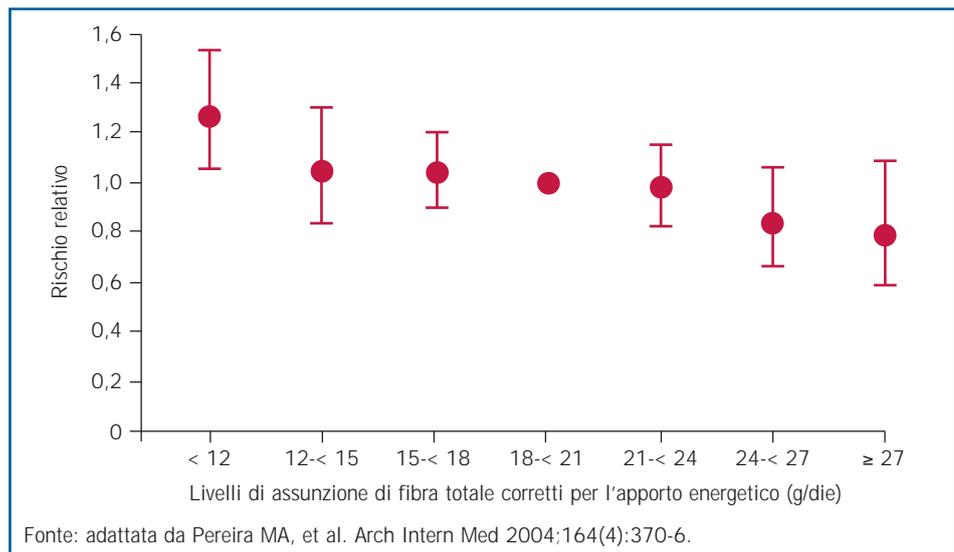
Per quanto riguarda, invece, l'azione cardioprotettiva della fibra, sembra ormai certo che essa comprenda la modulazione dei processi infiammatori, confermata dalla riduzione di indicatori, come la PCR, associata ad alti livelli di assunzione di fibra. Dall'elaborazione dei dati raccolti nell'ambito del *Nurses' Health Study*, è emerso che nel quintile di donne che assumevano la quantità più elevata di fibra con gli alimenti (23 g/die) il rischio di eventi coronarici maggiori diminuiva del 47% rispetto al quintile con il minore livello di assunzione di fibra (11 g/die) (Fig. 2).

Studi successivi, che hanno analizzato l'associazione tra la fonte alimentare o il tipo di fibra e i fattori di rischio cardiovascolare, hanno rilevato come un apporto elevato di fibra, sia *in toto* che insolubile, comporti una riduzione significativa del rischio di sovrappeso, dei valori della pressione arteriosa e dei livelli plasmatici di colesterolo, trigliceridi e omocisteina. D'altra parte il consumo di alimenti ricchi di fibra solubile, come i  $\beta$ -glucani dell'orzo e dell'avena e la pectina, riduce la colesterolemia totale e LDL e migliora la resistenza insulinica. Per tale ragione, tra le raccomandazioni pratiche per la prevenzione cardiovascolare, le linee guida nazionali e internazionali includono l'aumento dell'assunzione di alimenti a base di cereali integrali e fibra.

## Probiotici

Le proprietà benefiche dei microrganismi contenuti negli alimenti fermentati, soprattutto derivati del latte, appartengono alla conoscenza popolare da secoli, ma la prima osservazione scientifica in proposito si deve al premio Nobel Elie Mechnikoff, che nel

**Figura 2**  
Rischio relativo di mortalità per malattie cardiovascolari in base ai livelli di assunzione di fibra alimentare totale



*Il termine "probiotico" (dal greco: per la vita) è stato coniato negli anni Sessanta per indicare quei batteri vivi, benefici per l'ospite, per definire i quali nel 2001 la World Health Organization (WHO) e la Food and Agriculture Organization (FAO) delle Nazioni Unite hanno stabilito linee guida ben precise.*

1907 intuì che l'assunzione di batteri non patogeni con lo yogurt aveva un effetto positivo sulla flora batterica endogena e sulla funzionalità dell'apparato gastrointestinale. Tuttavia, solo in anni molto più recenti, grazie a ricerche microbiologiche, epidemiologiche e cliniche, è stato stabilito che non tutti i microrganismi presenti negli alimenti fermentati sono realmente efficaci, ed è stata fatta luce sulla sostanziale differenza tra i ceppi biologicamente attivi e quelli inefficaci perché distrutti nello stomaco, indipendentemente dal genere e dalla specie. Infatti il termine "probiotico" (dal greco: per la vita) è stato coniato negli anni Sessanta per indicare quei batteri vivi, benefici per l'ospite, per definire i quali nel 2001 la World Health Organization (WHO) e la Food and Agriculture Organization (FAO) delle Nazioni Unite hanno stabilito linee guida ben precise. Per essere considerato probiotico, un microrganismo deve essere resistente all'aggressione dei succhi gastrici e della bile, e quindi in grado di sopravvivere anche nell'ambiente acido dello stomaco, aderire fermamente alla mucosa, colonizzarla e restare vitale a livello intestinale, essere identificato per quanto riguarda il ceppo e la concentrazione di batteri vivi, essere ben definito in relazione alla dose efficace e alle indicazioni terapeutiche, che devono essere supportate da evidenze scientifiche. Inoltre deve essere riconosciuto dall'organismo ospite, deve cioè essere normale costituente della flora dell'intestino sano, ed essere privo di effetti collaterali anche in pazienti immunodepressi. Sulla base di queste caratteristiche e in seguito a ricerche approfondite sono stati selezionati ceppi di microrganismi molto diversi tra di loro per quanto attiene agli effetti probiotici, che vanno dal riequilibrio della flora batterica intestinale al controllo della diarrea o della gastrite da *Helicobacter pylori*, dal potenziamento del sistema immunitario alla cura delle infiammazioni del tratto gastrointestinale e dell'intolleranza al lattosio. A molteplici effetti corrispondono, ovviamente, altrettanti meccanismi d'azione, spesso complessi e difficili da chiarire. In linea di massima, però, si può semplificare affermando che i probiotici possono agire a livello dell'organismo ospite in modo diretto o indiretto, modulando l'ecosistema endogeno o la risposta immunitaria. Innanzitutto, per potere espletare la propria azione a livello intestinale, i probiotici devono aderire perfettamente alle mucose, nei confronti delle quali possono intervenire con modalità diverse. Alcuni probiotici, per esempio, sono efficaci grazie alla produzione di sostanze ad attività antimicrobica, come le batteriocine o il perossido d'idrogeno e l'acido lattico (batteri lattici), che sono responsabili del blocco della crescita dei microrganismi patogeni. Taluni probiotici, invece, possono agire rinforzando la barriera intestinale in modo diretto, prevenendo la permeabilità e la conseguente perdita di macromolecole che si osservano nelle infezioni intestinali e nelle intolleranze alimentari, oppure esercitando un'azione trofica sulla mucosa del colon o proteggendo il muco che riveste la parete intestinale.

E ancora, altri probiotici intervengono sulla barriera intestinale in maniera indiretta, stimolando il sistema immunitario intestinale (o *Gut Associated Lymphoid Tissue*,

GALT), che costituisce una barriera di difesa immunitaria per l'organismo. In particolare, i probiotici coadiuvano la flora batterica endogena garantendo lo sviluppo delle cellule che producono immunoglobuline-A e dei linfociti epiteliali intestinali, nonché modulando la produzione di immunoglobuline-E e interleuchine. Ricerche di base hanno inoltre dimostrato che alcuni ceppi agiscono inibendo la sintesi di alcuni mediatori dell'infiammazione.

Gli effetti benefici per l'organismo dei probiotici richiedono un'assunzione costante e prolungata nel tempo, necessaria affinché la flora batterica fisiologica possa prevalere su quella patogena e garantire, di conseguenza, la funzionalità regolare dell'apparato gastrointestinale.

## Fitosteroli

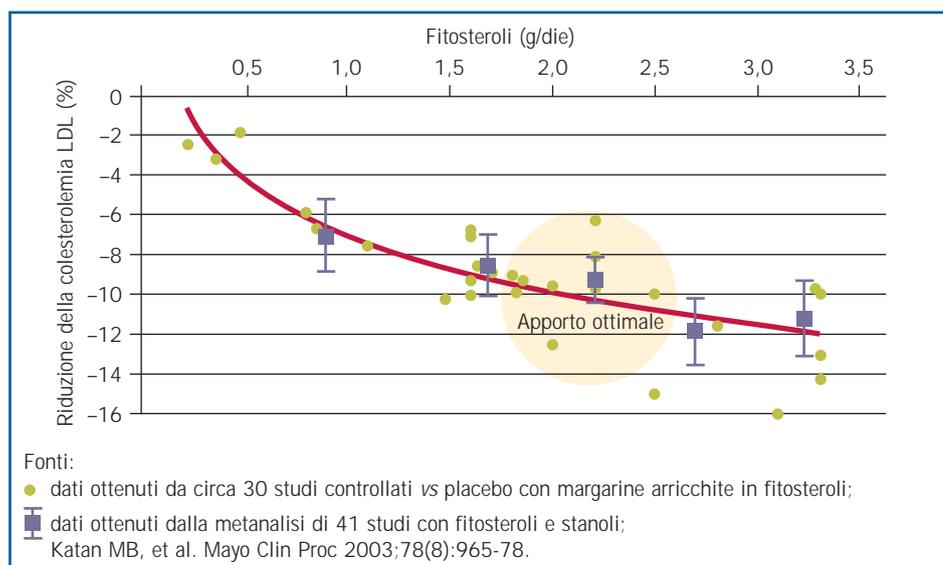
*L'aggiunta di steroli e/o stanoli vegetali alla dieta mediante l'incorporazione in alimenti a elevato tenore lipidico, come le margarine, le bevande a base di latte e lo yogurt, induce una riduzione della colesterolemia totale e LDL in soggetti normocolesterolemici e in pazienti ipercolesterolemici anche affetti da diabete di tipo 2.*

I fitosteroli (o steroli vegetali) sono costituenti naturali dei vegetali, che li contengono in concentrazioni variabili: i livelli più elevati sono presenti negli oli di mais, di colza e di soia; tuttavia anche la frutta secca, i semi e i cereali integrali sono ricche fonti naturali di tali composti. Il più abbondante in natura è il  $\beta$ -sitosterolo, ma sono state identificate oltre 40 diverse molecole, che vengono distinte sostanzialmente in steroli e stanoli, in base alla presenza o meno del doppio legame nell'anello steroideo.

Il consumo di fitosteroli con la dieta, particolarmente elevato fino all'avvento della rivoluzione industriale, si è sensibilmente ridotto negli ultimi secoli e oggi, nel mondo occidentale, non supera i 300-400 mg giornalieri. L'aggiunta di steroli e/o stanoli vegetali alla dieta mediante l'incorporazione in alimenti a elevato tenore lipidico, come le margarine, le bevande a base di latte e lo yogurt, induce una riduzione della colesterolemia totale e LDL in soggetti normocolesterolemici e in pazienti ipercolesterolemici anche affetti da diabete di tipo 2. Una metanalisi di 41 studi clinici ha permesso di evidenziare che l'assunzione di 2 g/die di stanoli o steroli addizionati alle margarine, alla maionese, all'olio d'oliva o al burro riduce del 10-15% il colesterolo LDL (Fig. 3). Tale effetto, che si ottiene indifferentemente utilizzando i fitosteroli in mono o polisomministrazione, è simile a quello prodotto da dosaggi più elevati; aumenta, però, in associazione con una dieta ipolipidica (in questo caso la colesterolemia LDL può ridursi anche del 20%) o sommando gli effetti degli steroli a quelli di farmaci ipolipemizzanti come le statine (con una riduzione aggiuntiva dell'8-10%). Studi recenti hanno dimostrato che la matrice nella quale sono integrati influenza solo parzialmente l'efficacia ipolipemizzante dei fitosteroli, che grazie ai progressi delle tecnologie alimentari sono attualmente incorporati anche in alimenti a moderato tenore lipidico.

L'azione ipocolesterolemizzante dei fitosteroli è massima se sono assunti a stomaco pieno (minima a digiuno) e richiede l'assunzione quotidiana costante della dose racco-

**Figura 3**  
Effetto ipocolesterolemizzante degli steroli vegetali in relazione alla dose giornaliera assunta



mandata: in caso di sospensione, i livelli di colesterolo LDL tornano in tempi brevi ai valori pretrattamento.

A fronte della loro dimostrata efficacia, e a differenza del colesterolo alimentare di origine animale, i fitosteroli vengono assorbiti in minima parte dall'organismo umano, e in condizioni fisiologiche sono minimamente rilevabili nel circolo di pazienti che li assumono regolarmente. La riduzione dei livelli circolanti di carotenoidi associata al consumo di alimenti arricchiti in fitosteroli è completamente reversibile e facilmente neutralizzata da una dieta variata e ricca di frutta e verdura, che viene raccomandata a coloro che decidono di utilizzare questi composti vegetali per il controllo della colesterolemia.

## Fitoestrogeni

---

*Studi epidemiologici hanno evidenziato la riduzione dell'incidenza di sintomi e disturbi associati alla menopausa tra le donne orientali, soprattutto cinesi e giapponesi, che hanno una dieta particolarmente ricca in vegetali a elevato tenore di fitoestrogeni.*

---

I fitoestrogeni sono ormoni vegetali che si distinguono in isoflavoni, contenuti nella soia e nel trifoglio rosso, lignani, presenti nei semi di lino e nei cereali, e cumestrani, nei germogli di soia. Strutturalmente simili agli estrogeni, essi si comportano a livello endogeno sia come agonisti sia come antagonisti parziali.

Studi epidemiologici hanno evidenziato la riduzione dell'incidenza di sintomi e disturbi associati alla menopausa tra le donne orientali, soprattutto cinesi e giapponesi, che hanno una dieta particolarmente ricca in vegetali a elevato tenore di fitoestrogeni. Vampate di calore, osteoporosi, malattie cardiovascolari, infatti, sono meno frequenti tra le consumatrici di soia, fonte di isoflavoni. Gli isoflavoni sono efficaci anche nel modulare i livelli di lipidi circolanti, come dimostrato da studi clinici che hanno rilevato una riduzione rispettivamente del 9%, del 13% e dell'11% per la colesterolemia totale e LDL e per i trigliceridi con l'assunzione di 47 g/die di proteine della soia, ricche di genisteina e daidzeina. Inoltre, dati sperimentali suggeriscono che i fitoestrogeni della soia riducano la formazione della placca aterosclerotica, mentre secondo studi di intervento diminuirebbero la suscettibilità delle LDL all'ossidazione, la formazione di trombina e, in misura minore, i valori pressori. I lignani, oltre a esercitare una blanda azione estrogenica, possiedono un'attività antiossidante.

Osservazioni epidemiologiche suggeriscono inoltre che alte concentrazioni di fitoestrogeni svolgano un ruolo importante nella protezione da alcuni tipi di tumore, per esempio della mammella, della prostata e del colon.

## Proteine della soia

---

*Le proteine della soia riducono in modo significativo i livelli di colesterolo totale (-4%), LDL (-5%) e dei trigliceridi (-7%), e aumentano in misura minore, seppure significativa, la colesterolemia HDL (+3%).*

---

Anche il consumo di proteine vegetali, e in particolare della soia, viene raccomandato da clinici e nutrizionisti per prevenire le malattie cardiovascolari: 25-30 g/die di frazione proteica di soia, oltre a ridurre la colesterolemia LDL del 6-7%, migliorano la funzionalità endoteliale e riducono la pressione arteriosa. Studi osservazionali hanno infatti dimostrato che tra le popolazioni asiatiche, che hanno sempre consumato elevate quantità di soia, vi è una minore frequenza di malattie coronariche.

Nonostante la frazione proteica della soia contenga numerosi componenti biologicamente attivi, compresi alcuni aminoacidi, la fibra, le saponine e le globuline, una recente metanalisi ha evidenziato il ruolo dei fitoestrogeni, e in particolare degli isoflavoni, nel determinare la maggior parte dei benefici suggeriti dagli studi nutrizionali.

Le proteine della soia infatti riducono in modo significativo i livelli di colesterolo totale (-4%), LDL (-5%) e dei trigliceridi (-7%), e aumentano in misura minore, seppure significativa, la colesterolemia HDL (+3%). L'effetto sembra crescente al crescere dei valori basali della colesterolemia, e inferiore o trascurabile nei soggetti con valori di partenza della colesterolemia stessa < 200 mg/dL. Gli effetti, che sono già evidenti con una dose corrispondente a 40 mg/die di isoflavoni ma possono essere maggiori con dosaggi > 80 mg/die, sembrano più marcati negli uomini rispetto alle donne, nelle donne in premenopausa rispetto alle più anziane, nei pazienti con colesterolemia basale più elevata, e più significativi a breve termine piuttosto che dopo somministrazione prolungata. È tuttavia costante e protratto nel tempo l'aumento della colesterolemia HDL.

Dati incoraggianti provengono anche da studi preclinici che hanno valutato l'efficacia della frazione proteica del lupino (*Lupinus albus*), in alternativa a quella della soia, nel controllo dei livelli di colesterolo.

## Antiossidanti

*Gli antiossidanti sono in grado di legare i radicali liberi, regolare i processi ossidativi coinvolti nella trasduzione del segnale, modulare l'espressione genica e le vie della proliferazione, della differenziazione e della morte cellulare.*

I composti ad attività antiossidante si sono dimostrati efficaci nel ridurre lo stress ossidativo conseguente all'attacco dei radicali liberi in modelli sperimentali cellulari. Inoltre, diete ricche di antiossidanti naturali sono associate a una minore incidenza di tumori, patologie neurodegenerative e aterosclerosi. I principali componenti bioattivi ad azione antiossidante degli alimenti di origine vegetale sono le vitamine del gruppo E e C, i polifenoli, i carotenoidi, come il licopene e il  $\beta$ -carotene, e il coenzima Q10. In particolare, per quanto riguarda l'aterosclerosi, si ipotizza che la terapia antiossidante sia efficace nelle prime fasi dell'insorgenza della malattia, prevenendo l'ossidazione delle LDL e le lesioni ossidative dell'endotelio.

Studi recenti hanno focalizzato l'attenzione anche sui flavonoidi (composti a struttura fenolica), derivati dalla frutta, dalla verdura e dai cereali, che, grazie al loro potere antiossidante, proteggono le cellule dalle specie reattive dell'ossigeno e mantengono l'equilibrio fisiologico dello stato redox. Gli antiossidanti, infatti, sono in grado di legare i radicali liberi, regolare i processi ossidativi coinvolti nella trasduzione del segnale, modulare l'espressione genica e le vie della proliferazione, della differenziazione e della morte cellulare. Anche l'acido ascorbico o vitamina C, l' $\alpha$ -tocoferolo o vitamina E e i carotenoidi interagiscono con i meccanismi alla base dello stato ossidoriduttivo.

Ricerche di base hanno evidenziato la capacità di tannini e antocianine di ridurre l'ossidazione delle LDL e, in modelli sperimentali animali, di ridurre lo stress ossidativo e la dimensione delle lesioni aterosclerotiche. Il succo di melograno, particolarmente ricco di questi composti, assunto per 2 settimane da soggetti sani, ha aumentato significativamente la resistenza delle lipoproteine isolate all'ossidazione, mentre consumato regolarmente per 1 anno ha ridotto del 30% lo spessore dell'intima-media arteriosa in pazienti con stenosi carotidea.

Sebbene le evidenze epidemiologiche e sperimentali supportino l'impiego degli antiossidanti a scopo preventivo, non esistono indicazioni precise sui dosaggi utili e sui tempi di somministrazione, poiché i trial clinici controllati non hanno prodotto i risultati attesi sull'aumento delle difese antiossidanti dell'organismo. In questo senso, sempre più informazioni sono oggi a favore della maggiore biodisponibilità dei micronutrienti assunti con gli alimenti, nei quali sono naturalmente contenuti, piuttosto che sotto forma di estratti. D'altra parte, ricerche nel campo sempre più attuale della nutrigenomica, che studia le interazioni tra la dieta e il genoma umano, suggeriscono che l'efficacia *in vivo* degli antiossidanti sia limitata ai pazienti con rischio più elevato e particolarmente esposti allo stress ossidativo.

## Bibliografia di riferimento

- Alessandri JM, Guesnet P, Vancassel S, et al. Polyunsaturated fatty acids in the central nervous system: evolution of concepts and nutritional implications throughout life. *Reprod Nutr Dev* 2004;44(6):509-38.
- Calder PC. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr* 2006;83(6 Suppl):1505-19S.
- Gill H, Prasad J. Probiotics, immunomodulation, and health benefits. *Adv Exp Med Biol* 2008;606:423-54.
- Harris WS. Alpha-linolenic acid: a gift from the land? *Circulation* 2005;111(22):2872-4.
- Kaliora AC, Dedoussis GV, Schmidt H. Dietary antioxidants in preventing atherogenesis. *Atherosclerosis* 2006;187(1):1-17.
- 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(8):965-78.
- Kerckhoffs DA, Brouns F, Hornstra G, Mensink RP. Effects on the human serum lipoprotein profile of beta-glucan, soy protein and isoflavones, plant sterols and stanols, garlic and tocotrienols. *J Nutr* 2002;132(9):2494-505.
- King DE. Dietary fiber, inflammation, and cardiovascular disease. *Mol Nutr Food Res* 2005;49(6):594-600.
- Kris-Etherton PM, Hecker KD, Bonanome A, et al. Bioactive compounds in foods: their role in the prevention of cardiovascular disease and cancer. *Am J Med* 2002;113(Suppl 9B):71-88S.
- Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA* 2006;296(15):1885-99.
- Oh K, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Willett WC. Dietary fat intake and risk of coronary heart disease in women: 20 years of follow-up of the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 2005;161(7):672-9.
- Pereira MA, O'Reilly E, Augustsson K, et al. Dietary fiber and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of cohort studies. *Arch Intern Med* 2004;164(4):370-6.
- Zuccotti GV, Meneghin F, Raimondi C, et al. Probiotics in clinical practice: an overview. *J Int Med Res* 2008;36(Suppl 1):1-53A.

## Commento di Andrea Mezzetti

L'articolo di Franca Marangoni e Andrea Poli riassume le caratteristiche dei principali nutraceutici e le evidenze scientifiche che supportano il loro ruolo soprattutto nel campo della prevenzione cardiovascolare.

La riduzione del rischio di eventi cardiovascolari (-30% nel *Nurses' Health Study*, -50% nel *Lyon's Heart Study*) che si è osservata grazie all'uso di acido linoleico (omega-6) o di acido linolenico (omega-3) è un risultato simile a quello ottenuto con interventi farmacologici a base di statine. Anche l'assunzione di fibre, di proteine vegetali (in particolare della soia) e di antiossidanti (vitamine, polifenoli, flavonoidi ecc.) esplica documentati effetti cardioprotettivi, tanto da essere raccomandata dai nutrizionisti e dalle più recenti linee guida nazionali e internazionali.

Di recente, grazie anche a un'intensa campagna pubblicitaria, si è osservato un significativo aumento nell'utilizzo di fitosteroli che, da soli oppure associati a dieta ipolipidica o alle statine (nelle ipercolesterolemie più marcate), sono in grado di ridurre il colesterolo LDL e possono contribuire a raggiungere i target raccomandati dalle attuali linee guida. A questo proposito, potremmo aggiungere la raccomandazione che, per esplicare i loro effetti, essi vanno assunti secondo corrette modalità (per esempio, pochi sanno che i fitosteroli andrebbero assunti *dopo* e non *al posto di* un pasto) e costantemente, anche per lunghi periodi, in ciò assimilabili, pur essendo alimenti, per l'appunto, a una terapia farmacologica.

In conclusione: va sottolineato che i nutraceutici possono costituire una valida *alternativa ai farmaci* nei pazienti a rischio cardiovascolare basso o moderato, che con la sola terapia non farmacologica non riescono a raggiungere gli obiettivi terapeutici e che al momento non possono godere della rimborsabilità dei farmaci. Nei pazienti a più alto rischio, tuttavia, i nutraceutici possono rappresentare soltanto un ulteriore *supporto* alla terapia farmacologica, ma *non un sostitutivo*, vista la mole di evidenze scientifiche sulle statine nella prevenzione degli eventi cardiovascolari, che al momento i nutraceutici non hanno.