

**NUTRACEUTICA**

# LA NUTRACEUTICA NEL BAMBINO DISLIPIDEMICO

## Nutraceuticals in the dyslipidemic child

**GIULIA MASSINI<sup>1</sup>, RAFFAELE BUGANZA<sup>1,2</sup>, LUISA DE SANCTIS<sup>1,3</sup>,  
ORNELLA GUARDAMAGNA<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Ospedale Infantile Regina Margherita, Università di Torino;

<sup>2</sup>Scuola di specializzazione in Pediatria, Università di Torino;

<sup>3</sup>SSD Endocrinologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino

**SUMMARY**

The use of nutraceuticals is increasing through modified foods as well as other formulations. They represent suitable dietary supplements useful to improve lipid profile when diet alone does not reach the expected result. Attention should be paid to the nutraceutical choice and a follow-up is required to confirm results and to avoid adverse effects. Pediatric age then requires a further attention as children at cardiovascular risk need to undergo any suitable strategy to improve their outcome but growth needs must be considered. The present review is the synthesis of controlled studies conducted on children and adolescents concerning nutraceuticals on the market including Phytosterols, Fibers, Red Yeast Rice, Probiotics, Polyunsaturated Fatty Acids Omega-3/6 series, Soy derivatives and Nut with the aim to provide an update useful in the pediatric practice.

**Keywords:** Nutraceuticals, Dyslipidemia, Children, Hypercholesterolemia, Phytosterols, Fiber, Omega3/6 PUFA, Monacolin K, Probiotics, Soy Protein, Dried Fruit.

**Introduzione**

Le dislipidemie rappresentano un importante fattore di rischio cardiovascolare. Un aumento del colesterolo sierico totale (CT) e del colesterolo LDL (LDL-C), bassi livelli di colesterolo HDL (HDL-C) e/o valori elevati di trigliceridi (TG) influiscono ne-

gativamente su cuore e vasi sin dall'età pediatrica (1). Bambini e adolescenti affetti da dislipidemia primitiva o secondaria dovrebbero essere sottoposti ad un trattamento che ne migliori il profilo lipidico allo scopo di rispettare gli obiettivi stabiliti dalle linee guida dell'American Academy of Pediatrics (AAP) (2). I livelli sierici di LDL-C sono considerati accettabili se  $\leq 130$  mg/dl e sicuri se  $\leq 110$  mg/dl (3). La terapia, inizialmente basata su un corretto regime alimentare e, ove indicato, sull'impiego di farmaci, si avvale anche dell'utilizzo di sostanze nutraceutiche, che rappresentano un'opzione talora utile nella pratica clinica dell'adulto. L'espe-

*Indirizzo per la corrispondenza*

Ornella Guardamagna  
Dipartimento di Scienze  
della Sanità Pubblica e Pediatriche  
Piazza Polonia, 94 - 10126 Torino  
E-mail : ornella.guardamagna@unito.it

rienza dell'impiego di nutraceutici in pediatria è tuttavia limitata poiché scarsi sono gli studi randomizzati e controllati (RCT) e per lo più limitati a casistiche ristrette. La maggior parte di questi studi prevedono principalmente la somministrazione di fibra e fitosteroli/fitostanoli, mentre sporadici sono i trials che includono estratti di riso rosso fermentato, proteine della soia, probiotici, acidi grassi polinsaturi Omega-3 e Omega-6 (PUFAs) e frutta secca. Questa rassegna, sintesi delle pubblicazioni inerenti la selezione di studi randomizzati e controllati presenti sulla banca dati PubMed, si pone l'obiettivo di analizzare benefici e limiti dei nutraceutici in bambini e adolescenti iperlipidemici, allo scopo di verificarne il possibile impiego nella pratica clinica.

## Fibra

La fibra alimentare è una componente di alimenti di natura vegetale che comprende carboidrati complessi indigeribili quali polisaccaridi non amidacei (cellulosa, emicellulosa, gomme, pectine, crusca d'avena e di frumento), oligosaccaridi (inulina, frutto-oligosaccaridi) e lignina (sostanza non glucidica legata alla fibra). L'efficacia della fibra sul metabolismo lipidico, quale parte di un'alimentazione corretta, è stata dimostrata dalla riduzione dei livelli di CT (5-15%) e di LDL-C (9-22%) (4), pertanto l'efficacia è stata riconosciuta dalla European Food Safety Authority (5).

L'effetto ipolipemizzante dei diversi tipi di fibra dipende dalle proprietà chimico-fisiche e dalla viscosità di ognuna. La fibra alimentare insolubile e non fermentescibile (lignina) provoca un aumento della massa fecale ad effetto lassativo. Le fibre solubili, non viscosi e fermentescibili (inulina, destrina, oligosaccaridi) favoriscono la sintesi di acidi grassi a catena corta quali acetato, butirrato e propionato; quest'ultimo asso-

ciato all'inibizione della sintesi del colesterolo (6, 7). Fibre solubili, viscosi e fermentescibili ( $\beta$ -glucano, gomma di Guar, pectina, glucomannano) e non-fermentescibili (psyllium, emicellulosa) rallentano lo svuotamento gastrico e riducono l'assorbimento dei nutrienti. In particolare, nell'intestino tenue il processo di gelificazione sequestra i grassi alimentari, ostacola l'assorbimento del colesterolo e il riassorbimento degli acidi biliari, aumentandone così l'escrezione nelle feci: ne consegue la riduzione dei livelli circolanti di chilomicroni e colesterolo.

Psyllium, Glucomannano, Avena, Pectina e Gomma Guar sono disponibili in commercio addizionati agli alimenti, in capsule o in polvere aromatizzata. Lo Psyllium si ottiene dalla buccia del seme di *Plantago Ovata* e aggiunto ai cereali non ne altera il gusto o la consistenza, garantendo così una buona *compliance* (8). L'Avena, fibra alimentare solubile e viscosa (9) ottenuta dalla lavorazione dell'Avena Sativa, è un cereale caratterizzato da  $\beta$ -glucani, polisaccaridi lineari costituiti da molecole di glucosio unite insieme mediante legami glicosidici  $\beta(1-3)$  e  $\beta(1-4)$ . La gomma di carrube, polvere bianca inodore e insapore, viene estratta dall'endosperma del fagiolo e si tratta di una fibra alimentare meno viscosa e più appetibile rispetto alla Gomma Guar, ma simile nel contenuto di proteine e galattomannani. In Grecia è stata utilizzata in diversi studi per il suo effetto lassativo tuttavia può causare ostruzione intestinale (10). Il Glucomannano, ricavato dal tubero *Amorphophallus Konjac*, è la fibra a più alto peso molecolare e più viscosa tra quelle note, con un contenuto di acqua otto volte superiore a quello dell'Avena (11) e determina una riduzione dei livelli di LDL-C superiore a quella ottenuta da Psyllium, Crusca (12), Avena e Orzo (13).

L'assunzione della fibra nei bambini è un tema dibattuto e le raccomandazioni variano a seconda dei paesi e delle linee

guida utilizzate. Riguardo alla quantità da somministrare la Food and Drug Administration stima i livelli necessari di assunzione di fibra in relazione all'apporto calorico della dieta (12g/1000 Kcal), mentre l'AAP si basa su peso ed età (14). Nella pratica clinica si applica prevalentemente la formula che corrisponde, in g/die, alla somma dell'età (nei bambini di età >3 anni) più 5 (15). Negli ultimi decenni si è osservato un peggioramento delle abitudini alimentari, la tendenza ad assumere più calorie del necessario, a seguire un'alimentazione sbilanciata per insufficiente apporto di frutta e

verdura, elevata assunzione di grassi saturi e prodotti industriali. Tali condizioni favoriscono l'insorgenza di dislipidemia, spesso correlata a obesità, ipertensione e diabete. La Dieta Mediterranea o un'alimentazione ricca di vegetali viceversa garantirebbero una corretta assunzione di fibra ma le linee guida dietetiche sono frequentemente disattese (16).

### Evidenze scientifiche

Lo studio pediatrico più numeroso condotto sulla popolazione generale (n. 5873 giapponesi, età 10-11 anni) ha evidenziato

**Tabella I - Caratteristiche degli studi randomizzati e controllati riguardanti l'utilizzo di fibra in soggetti pediatrici dislipidemici.**

Nutraceutico	Tipo di studio	Casistica	Scopo dello studio	Dose e durata dell'intervento	Eventi avversi	Aderenza	Effetti	Ref.
Psyllium	RCT	n. 36 bambini Età: 3-17 anni Criteri di inclusione: FH	Riduzione di CT e LDL-C dopo integrazione con psyllium	Età ≤7 anni: 5 g/die Età ≥7 anni: 10 g/die Durata: 8.0 ± 1.1 mesi	Nessuno	Buona	↓ TC: 18% ↓ LDL-C: 23% HDL-C e di TG invariati	Glassman M et al., AJDC 1990
	DB-Co-RCT	n. 20 bambini Età: 5-17 anni Criteri di inclusione: LDL-C ≥110 mg/dl	Effetti dello psyllium e profilo lipidico in bambini IperCT	Counselling Dietetico Durata: 3 mesi Intervento: 6 g/die cereali, con psyllium o placebo Durata: 4-5 settimane Wash out: 2-settimane	Nessuno	80%	↑ TG nel gruppo controllo rispetto a gruppo di intervento	Dennison BA et al., J Pediatr 1993
	SB- RCT	n. 50 bambini Età: 2-11 anni Criteri di inclusione: LDL-C ≥110 mg/dL	Efficacia dello psyllium e riduzione di CT, LDL-C	CHILD I: tutti i gruppi Intervento: cereali contenenti 3.2 g di psyllium Durata: 12 settimane	Nessuno	Buona	↓ TC: -9.6% ↓ LDL-C: -15.7% ↑ HDL-C: +9.96% ↓ TC/HDL: -17.9% ↓ LDL/HDL: -21.1%	Williams CL et al., J Am Coll Nutr 1995
	DB-Co-RCT	n. 32 bambini Età: 6-18 anni Criteri di inclusione: LDL-C ≥90° percentile per sesso ed età	Effetto ipolipemizzante di cereali addizionati a psyllium	8-settimane di dieta 58 g di cereali addizionati a psyllium o a placebo dose di psyllium 6.4 g Durata: 6 settimane	Disturbi gastro-intestinali 1 caso	n. 7 drop-out	↓ TC: -5% ↓ LDL-C: -6,8% HDL-C e TG invariati	Davidson MH et al., Am J Clin Nutr 1996
	DB-RCT	n. 51 bambini Età: 6-19 anni Criteri di inclusione: TC ≥175 mg/dl	Effetti dello psyllium su LDL-C in bambini e adolescenti brasiliani dislipidemici	CHILD II: 6 settimane Gruppo di intervento: 7.0 g/die psyllium Gruppo di controllo: 7.0 g/die cellulosa Durata: 8 settimane	Nessuno	n. 2 drop-out	↓ TC: -7.7% ↓ LDL-C: -10.7% HDL-C e LDL-C/HDL-C invariati	Ribas SA et al., Br J Nutr 2015

Nutraceutico	Tipo di studio	Casistica	Scopo dello studio	Dose e durata dell'intervento	Eventi avversi	Aderenza	Effetti	Ref.
Glucomannano	RCT	n. 51 bambini Criteri di inclusione: CT $\geq$ 90° percentile per sesso ed età familiarità per Ipercolesterolemia e CVD fino alla 2° generazione	Efficacia del Glucomannano sul profilo biochimico	Dieta CHILDI Glucomannano: $\leq$ 6 anni 2 g/day $\geq$ 6 anni 3 g/day Durata: 8 settimane	Nessuno	n. 11 drop-out	↓ TC (F: -24%; M: -9%) ↓ LDL-C (F: -30%; M: -9%)	Martino F et al., NMCD 2005
	db- co-RCT	n. 36 FH bambini Età: 6-15 anni Criteri di inclusione: Valori basali di CT $\geq$ 90° perc. per sesso ed età	Efficacia e tollerabilità della supplementazione con glucomannano	Dieta CHILDI Durata: 4 settimane 2 cps/die di Glucomannano o placebo Durata: 8 settimane Wash-out: 4 settimane	Nessuno	92% e 90% rispettivamente per il gruppo di intervento e quello placebo	↓ TC: 5.1% ↓ LDL-C: 7.3 % ↓ non-HDL-C: 7.2% TG, HDL-C, ApoA-I ApoB invariati	Guardamagna O et al., Nutrition 2013
Gomma di carrube	CO-RCT	n. 21 Soggetti n. 11 FCH n. 10 Sani Età: 10-18 anni	Effetto ipolipemizzante della gomma di carrube	Bambini: 10-20 g/day Durata: 8 settimane	Nessuno	Buona compliance	FCH ↓ TC: 10-17 % ↓ LDL-C: 11-19% Soggetti sani ↓ TC: 6-11% ↓ LDL-C: 6-10% $p=0.001$ tra gruppi	Zavoral JH et al., Am J Clin Nutr 1983
Pectina	RCT	n. 53 bambini LDL-C $\geq$ 135 mg/dl Età: 4-18 anni	Effetti della supplementazione di pectina sul profilo lipidico	dieta + supplementazione 50% pane di grano duro + 50% of pectina, 2-3 tavolette/die (50 mg/kg/die) Durata: 3 mesi	disturbi intestinali n. 2 casi	n. 2 drop-out	↓ TC: -15% ↓ LDL-C: -17% ↓ TG: -18% ↓ ApoB: -14% HDL-C, ApoA-1 invariati	Sanchez-Bayle M et al., Clin Ped 2001
Glucomannano + policosanoli o cROMO pollicicotinato	DB-RCT	n. 132 bambini Età: 3-16 anni Criteri di inclusione: TC $\geq$ 170 mg/dl, 1 genitore con CT $\geq$ 240 mg/dL o familiarità per CVD nella prima o seconda generazione	Valutazione degli effetti di glucomannano in combinazione con CP o PC	1. Gruppo controllo:amido 2. Gruppo GM+CP: GM 500 mg + CP 0.2 mg; 3. Gruppo CP: CP 0.2 mg + amido 500 mg; 4. Gruppo GM+PC: GM 500 mg+ policosanoli 1.2 mg; 5. Gruppo PC: policosanoli 1.2 mg + amido 500 mg; 6. Gruppo GM: GM 500 mg+ amido 500 mg Bambini $\leq$ 6 anni: 4cps/die Bambini $\geq$ 6 anni: 6cps/die Durata: 8 settimane	Nessuno	n. 12 drop-out	GM+ CP: ↓ LDL-C: -16% HDL-C, TG invariati GM+PC: ↓ LDL-C: -10% HDL-C, TG invariati Gruppo PC: nessun effetto ipolipemizzante	Martino F et al., Atherosclerosis 2013

Legenda: ↑: aumento, ↓: diminuzione, HDL-C: Colesterolo HDL, LDL-C: Colesterolo LDL, TG: trigliceridi, CT: colesterolo totale, ApoB: Apolipoproteina B, ApoA1: Apolipoproteina A1, CT: trial controllato, RCT: trial randomizzato controllato, DB: doppio cieco, SB: singolo cieco, CO: crossover, FH: ipercolesterolemia familiare (riferito a eterozigote), IperCT: ipercolesterolemia, FCH: iperlipidemia familiare combinata, GM: Glucomannano, PC: Policosanoli, CP: cromo-pollicicotinato,;

che il consumo di fibra alimentare è inversamente correlato a CT, sovrappeso e obesità, confermando i dati ottenuti dai trials condotti sugli adulti (17).

Efficacia e tollerabilità di Psyllium, Glucomannano, Avena e Gomma Guar sono stati esaminati in trial condotti in bambini e adolescenti dislipidici principalmente negli anni '90. La riduzione dei livelli sierici di CT e LDL-C è variabile sino al 30% per entrambi i parametri, benché talora non vi sia stato alcun effetto (10, 18-26) (*Tabella I*). I vari approcci prevedevano un regime alimentare controllato secondo i parametri CHILD I (assunzione giornaliera di grassi <30%, acidi grassi saturi ≤10%, colesterolo <300mg) o, più restrittivi, CHILD II (acidi grassi saturi 7%, colesterolo <200 mg), e la supplementazione con fibra contenuta in alimenti arricchiti o in capsule (3).

L'efficacia dello Psyllium è stata dimostrata nella maggior parte degli studi (18, 23, 27, 28) tranne in uno (25). In un trial randomizzato controllato (RCT) della durata di 12 settimane, condotto su 50 bambini con ipercolesterolemia moderata e in terapia dietetica CHILD I, si è osservata la riduzione dell'8.9% dei livelli plasmatici di LDL-C con Psyllium (3.2g/die), rispetto al gruppo controllo in trattamento dietetico CHILD I (27). Una riduzione più significativa di CT (18%) e di LDL-C (23%) è stata dimostrata in 36 bambini con iperlipemia combinata familiare (FCH) dopo supplementazione della dieta CHILD I con Psyllium (2,5-10 g/die in relazione dell'età) (23).

L'associazione di un regime dietetico non troppo restrittivo, come il CHILD I, eventualmente associato a fibra è risultato di maggior successo riscontrando migliori *compliance* rispetto al regime dietetico STEP II (29). Nel 2010, l'European Food Safety Authority (EFSA) ha approvato "l'Health Claim" relativo all'assunzione di Konjac Glucomannano, verificato che il

suo apporto ridurrebbe CT oltre a peso corporeo e glicemia postprandiale (30).

Il Glucomannano è stato testato con successo su 36 bambini affetti da ipercolesterolemia familiare (FH) per 24 settimane, in uno studio controllato con placebo, in doppio cieco e crossover. Prima dell'integrazione con Glucomannano (1-1.5 g/die in funzione del peso del probando) questa coorte ha seguito per un mese la dieta CHILD I. In seguito a tale trattamento i livelli plasmatici di CT, LDL-C e non-HDL-C hanno subito un decremento statisticamente significativo del 5,1%, 7,3% e del 7,2%, rispettivamente (31). Questi risultati sono stati più marcati nelle femmine, mentre nei maschi solo il non-HDL colesterolo è diminuito significativamente, in accordo con risultati precedenti (20). L'efficacia del Glucomannano è stata oggetto di due metanalisi: nella prima, indirizzata a 531 bambini obesi, gli autori non riferiscono variazione significativa di LDL-C, bensì della trigliceridemia (32). La seconda ha stimato una riduzione di LDL-C simile in adulti e bambini e non ha rilevato eventuali influenze di dose, durata del follow-up, valori basali di CT o della formulazione di somministrazione del Glucomannano sui livelli sierici di LDL-C (33).

Pochi studi hanno indagato l'effetto della Crusca d'Avena sul profilo lipidico e attualmente non ci sono raccomandazioni relative all'assunzione di Crusca d'Avena come integratore alimentare nell'età pediatrica (6). Altri studi hanno valutato l'efficacia dell'integrazione con farina di Semi di Carrube: in particolare, uno studio RCT cross-over, della durata di 16 settimane, che ha incluso 11 bambini FCH, 10 controlli e 17 adulti, ha osservato come l'assunzione di 8-30 g/die di farina di Semi di Carrube riduce dell'11%-19% di LDL-C (10).

Un marker di rischio cardiovascolare è l'Apolipoproteina B (ApoB), la cui valutazione è importante soprattutto nei soggetti che, nonostante valori normali o lievemen-

te incrementati di LDL-C, mostrano un elevato rischio cardiovascolare (33). I risultati disponibili dimostrano che i livelli di ApoB non sono influenzati dall'integrazione di Glucomannano (31), dato confermato in una recente metanalisi che ha esaminato 12 studi clinici e coinvolto 370 soggetti, inclusa la popolazione pediatrica, valutando il rapporto ApoB/non-HDL-C e Glucomannano (33). Unico studio a favore del miglioramento di ApoB riguarda la Crusca di Avena (38 g/die, durata 4 settimane) utile nel ridurre ApoB ( $p=0.05$ ) in 49 bambini ipercolesterolemici rispetto al gruppo controllo, tuttavia senza alcuna variazione nei valori del profilo lipidico (21).

#### *Eventi avversi*

Per quanto riguarda gli effetti avversi derivanti dalla supplementazione di Fibra i sintomi più frequentemente segnalati sono diarrea e dolori addominali. Durante le sperimentazioni con Psyllium e Glucomannano la maggior parte dei bambini ha mostrato una buona *compliance* dovuta all'elevata palatabilità dell'integratore e solo occasionalmente sono stati segnalati disturbi gastrointestinali (28, 31) o allergie correlate a Psyllium (18); nonostante ciò i dati relativi alla sicurezza per lunghi periodi di assunzione sono tuttora limitati. La supplementazione con Glucomannano non riduce l'assorbimento di oligoelementi quali ferro, calcio, rame e zinco, fondamentali per la crescita.

Gli studi considerati mostrano effetti differenti, probabilmente legati all'entità dell'intervento dietetico, al disegno dello studio e al metodo di randomizzazione, nonché alle analisi di laboratorio e soprattutto al numero di soggetti reclutati. La riduzione di LDL-C può variare dal 7% al 10% in funzione della fibra assunta, in particolare di solubilità e viscosità (32). Ogni grammo di Glucomannano riduce LDL-C di circa 0,12 mmol/L (33), più del doppio

rispetto ai  $\beta$ -Glucani di Avena e Orzo (34), suggerendo che quantità inferiori di Glucomannano rispetto a  $\beta$ -Glucani di Avena e Orzo possono produrre lo stesso risultato.

In conclusione, l'assunzione di fibra deve principalmente derivare da un corretto apporto di frutta e verdura tuttavia in caso di persistenza di livelli elevati di CT ed LDL-C la supplementazione con fibra solubile può comunque migliorare il profilo lipidico, senza rilevanti eventi avversi sulla salute.

#### **Fitosteroli/Fitostanoli**

Steroli e stanoli sono composti bioattivi presenti nelle membrane cellulari delle piante. Non essendo sintetizzabili dall'uomo, possono essere introdotti solo attraverso alimenti, quali legumi, frutta fresca e secca, verdura, olio, semi e cereali, in differente quantità (200-400 mg/die). La struttura policiclica è simile a quella del colesterolo, ma diverso il loro metabolismo: l'assorbimento del colesterolo varia dal 20% all'80%, quello degli steroli dallo 0,4% al 5%, e quello degli stanoli dallo 0,02% allo 0,3%, per cui i valori ematici dei fitosteroli sono ridotti rispetto a quelli del colesterolo.

Dal 2001 le linee guida NCEP hanno incluso alimenti arricchiti in steroli vegetali quale strategia alimentare per ridurre i livelli di LDL-C. I fitosteroli competono con colesterolo e bile nella formazione di micelle miste e, a livello degli enterociti, nel legame con la proteina di trasporto Niemann-Pick C1 Like 1 Protein (NPC1L1). Tale condizione è favorita dalle proprietà idrofobiche dei fitosteroli, maggiori rispetto a quelle del colesterolo. La presenza di fitosteroli nel lume intestinale aumenta l'espressione di NPC1L1 e inattiva l'acil-CoA-colesterolo-aciltransferasi, limitando l'ingresso del colesterolo nel circolo linfatico e il suo trasporto verso il fegato. La competizione tra fitosteroli e colesterolo riduce l'assorbimento del

colesterolo mentre i fitosteroli, presenti negli enterociti, vengono rapidamente escreti nel lume intestinale ad opera della proteina di trasporto ABCG5/ABCG8. Questo processo ha un duplice effetto: mantiene le concentrazioni plasmatiche di fitosteroli a livelli molto bassi e rende nuovamente disponibili queste molecole nell'intestino per competere con il colesterolo. Circa il 50% del colesterolo, ma meno del 5% degli steroli vegetali, viene assorbito (35). La diminuzione dell'ingresso del colesterolo intestinale e del trasporto di chilomicroni al fegato riduce i livelli di lipoproteine a densità intermedia oltre che LDL-C (36).

Steroli e Stanoli sono disponibili in commercio addizionati a pane, cereali, condimenti per l'insalata, margarina, latte

o yogurt aromatizzati, aumentandone così la palatabilità. Il latte rappresenta la miglior matrice alimentare per la somministrazione di fitosteroli anche perché due tazze assicurano a bambini e adolescenti rispettivamente il 150% e il 60% dei fabbisogni di calcio. Sebbene gli Stanoli siano superiori nel ridurre i livelli di colesterolo rispetto agli Steroli, la maggior parte degli studi ha utilizzato Steroli a dosi variabili (1,6-2 g/die).

#### Evidenze scientifiche

I dati sull'utilizzo di fitosteroli nella popolazione pediatrica sono scarsi, a differenza dei numerosi studi condotti sugli adulti ma le pur limitate evidenze dimostrano che l'assunzione di steroli vegetali riduce i li-

**Tabella 2 - Caratteristiche degli studi randomizzati e controllati riguardanti l'utilizzo di fitosteroli/stanoli in soggetti pediatrici dislipidemic**

Tipo di studio	Casistica	Scopo dello studio	Dose e durata dell'intervento	Eventi avversi	Aderenza	Effetti	Ref.
DB-CO-RCT	n. 30 Bambini Età: 6-9 anni Criteri di inclusione: TC $\geq$ 170 mg/dL, LDL-C $\geq$ 110 mg/dL	Valutazione effetti ipolipemizzanti di steroli vegetali	Gruppo intervento: latte +1.2 g/die di steroli vegetali. Gruppo controllo: latte scremato Durata: 8 settimane	Nausea 1 caso	n. 5 drop-out	Gruppo di intervento: ↓ TC: -4.5% ↓ LDL-C: -11.1% Gruppo controllo: ↓ TC: 5.9% ↓ LDL-C: -10.2%	Ribas SA et al., NMCD 2017
CT	n. 64 bambini n. 25 LDL-C $\geq$ 130 mg/dl n. 34 LDL-C $\leq$ 130 mg/dl Età: 4.5-15.9 anni	Effetti di steroli vegetali sui livelli di sdLDL-C	Dieta CHILD II Intervento: yogurt (2 g/die steroli vegetali) Durata: 6-12 mesi	Nessuno	n. 5 drop-out	Gruppo di intervento: ↓ sdLDL-C: -16.6% ↓ LDL-C: -13% HDL-C, TG, Lp(a) invariati	Garoufi A et al., IJP 2014
RCT	n. 52 bambini n. 32 FH n. 13 FCH n. 13 iperCT lieve Età: 8-16 anni Criteri di inclusione: CT e TG $\geq$ 90° percentile per sesso ed età	Efficacia e tollerabilità della supplementazione con steroli	Yogurt addizionati con steroli vegetali (100 ml, 1.6-2.0 g/die di steroli) Durata: 12 settimane	disturbo gastro-intestinale 1 caso	n. 6 drop-out	Riduzione di LDL-C: FH 10,7%; FCH 14,2%; iperCT lieve 16% Riduzione di CT e ApoB Livelli invariati di TG, HDL-C e ApoA1 Latosterolo invariato Sitosterolo aumentato	Guardamagna O et al., Acta Diabetol 2011
DB-RCT	n. 42 bambini Età: 7-12 anni Criteri di inclusione: FH	Effetto ipolipemizzante degli stanoli e della funzionalità endoteliale	500 ml di yogurt magro +2.0 g stanoli oppure 500 ml yogurt magro (placebo) Durata: 4 settimane	Nessuno	n. 1 drop-out	↓ TC: -7.5% ↓ LDL-C: -9.2% HDL-C e TG invariati FMD invariato	Jakulj L et al., J Pediatr 2006

CO-RCT	n. 37 bambini Età: 7-13 anni Criteri di inclusione: FH "definita" o "possibile"	Effetti di Stanoli su valori plasmatici di lipidi, steroli e carotenoidi	dieta ipolipidica 1.2 g stanoli Durata 26 settimane	Nessuno	Buona compliance	↓ TC: 9.1% ↓ LDL-C: 11.4% ↑ latosterolo sierico 31, ↑ campesterolo 96 ↑ sitostanolo: 48% ↓ α-carotene 17.4% ↓ β-carotene: 10.9%	Amundsen AL et al., Eur J Clin Nutr 2004
DB-CO-RCT	TOT: n. 38 bambini Età: 7-12 anni Criteri di inclusione: diagnosi "definita" o "possibile" di FH	Effetti di Stanoli sul profilo lipidico, carotenoidi, vitamine liposolubili	Dieta CHILDI I + 1.6 g stanoli o placebo Durata: 8 settimane	Nessuno	Compliance 90.9% nel gruppo controllo e 91.7% nel gruppo di intervento	↓ LDL-C 10.2% ↓ TC and ApoB 7.4% HDL-C, TG and ApoA invariati ↓ Licopene sierico 8,1% ↑ Retinolo 15.6% ↑ α-tocoferolo 7.1%	Amundsen AL et al., Am J Clin Nutr 2002
DB-placebo-Co-RCT	n. 81 bambini Età: 6 anni Criteri di inclusione: reclutati dallo studio STRIP, popolazione generale	Effetto dell'assunzione di stanoli sulla sintesi e assorbimento di colesterolo nei diversi sessi e sul fenotipo ApoE	Intervento: margarina addizionata con stanoli (20 g/die) o placebo. Durata: 3 mesi wash-out: 6 settimane	Nessuno	Buona compliance	Gruppo stanoli Ragazzi: ↓ TC -6% ↓ LDL-C -9% Ragazze: ↓ TC -4% ↓ LDL-C -6% Nessuna differenza correlata al fenotipo apoE4	Tammi A et al., Acta Paediatr 2002
DB-placebo-Co-RCT	n. 61 Età: 5-12 anni Criteri di inclusione: FH	Effetti di steroli sul profilo lipidico e sulla funzione vascolare	Dieta CHILDI I Intervento: 15 g steroli vegetali (2,3 g) o 15 g placebo Durata: 4 settimane	Nessuno	Buona compliance	↓ TC 11% ↓ LDL-C 14% FMD invariata	de Jongh S et al., J Inherit Metab Dis 2003
DB-CO-RCT	n. 23 bambini Età: 2-9 anni Criteri di inclusione: TC ≥194 mg/dL, TG ≤176 mg/dL	Effetto della somministrazione di steroli o stanoli sul rapporto steroli non colesterolo/ colesterolo in lipidi sierici e RBC	2.0 g/die stanoli 2.0 g/ steroli Durata: 5 settimane wash-out 5 settimane	Nessuno	Buona compliance	Stanoli: ↓ TC - 9% ↓ LDL-C -12% Steroli: ↓ TC -6% ↓ LDL-C -9% HDL-C e TG invariati GR nessun effetto	Ketomaki AM et al. J Pediatr 2003
DB-RCT	n. 15 bambini Età: 2-15 anni Criteri di inclusione: FH	Effetti ipolipemizzanti e variazioni steroli sierici dopo assunzione di stanoli	dieta ipolipidica + 24 g di margarina con o senza Stanoli (2.76±0.15 g/die) Durata: 6 settimane	Nessuno	Buona compliance	↓ TC -10.6% ↓ IDL -25.9% ↓ LDL-C -15% ↑ HDL/LDL +27% ↑ Δ-colestanolo 9%, ↑ Δ-latosterolo 42% ↑ Δ-desmosterolo 29%	Gylling H et al., J Lipid Res 1995

**Legenda:** ↑: aumento, ↓: diminuzione, HDL-C: Colesterolo HDL, LDL-C: Colesterolo LDL, TG: trigliceridi, CT: colesterolo totale, ApoB: Apolipoproteina B, ApoA1: Apolipoproteina A1, IDL lipoproteina a densità intermedia, sdLDL-C: LDL-C piccole e dense, CT: trial controllato, RCT: trial randomizzato controllato, DB: doppio cieco, SB: singolo cieco, CO: crossover, FH: ipercolesterolemia familiare (riferito a eterozigote), IperCT: ipercolesterolemia, FCH: iperlipidemia familiare combinata; FMD: vasodilatazione flusso-mediata

velli di CT in bambini con ipercolesterolemia lieve (37) ed in bambini FH (36, 38-40) mentre risulta inefficace sulle concentrazioni di TG e di HDL-C (41) (*Tabella 2*).

Il trattamento con Steroli (1,2-2,0 g/die, durata 2-12 mesi), in bambini FH già sottoposti a dieta CHILD I o CHILD II riduce i livelli di LDL-C di circa 10% (38-40) e l'incremento della dose a 2,3 g/die favorisce un calo ulteriore di LDL-C (14%). Risultati analoghi si sono ottenuti con la somministrazione di margarina addizionata con Stanoli (1,6 g/die, durata 5-6 settimane) e migliorati dall'incremento a 3 g/die di Stanoli (36). In seguito a supplementazione con fitosteroli è stato osservato il calo di ApoB (7-10%) (38-39). L'efficacia degli steroli vegetali in bambini non FH con lieve ipercolesterolemia (valori medi TC  $\geq$ 197 mg/dl e LDL  $\geq$ 125 mg/dl; 1,2 g/die in due dosi), anche in regime alimentare CHILD II, è stata confermata dalla riduzione di CT (7-11%) e di LDL-C (9-14%) (37), dato confermato dallo studio STRIP. Quest'ultimo, condotto su bambini di 6 anni con profilo lipidico lievemente aumentato, ha riscontrato un abbassamento dei valori sierici di LDL-C e CT rispettivamente del 5.4% e del 7.5% in seguito a supplementazione con fitosteroli. Contrariamente a quanto descritto, in due studi della durata di 8 e 52 settimane la supplementazione con steroli vegetali non ha migliorato il profilo lipidico. La variabilità dei risultati potrebbe essere correlata alla differente matrice alimentare addizionata, alla frequenza e al dosaggio assunto giornalmente (42). Il calo dei valori sierici di CT e LDL-C in seguito ad assunzione di steroli/stanoli sembrerebbe essere indipendente dai valori basali, simile negli adulti e nei bambini e di entità massima dopo due settimane di supplementazione. Un beneficio aggiuntivo, derivante dall'assunzione di 2g/die di steroli vegetali in bambini e adolescenti con dislipidemia, è dato dal calo significativo delle LDL piccole

e dense (sdLDL-C), lipoproteine che caratterizzano il fenotipo B associato a sindrome metabolica e indice di rischio cardiovascolare (39). Lo studio della funzione endoteliale, marker surrogato di rischio cardiovascolare, esaminata mediante vasodilatazione flusso-mediata, non ha dato esito favorevole.

#### *Eventi avversi*

La somministrazione di fitosteroli/stanoli nella popolazione pediatrica è ben tollerata e non sono stati segnalati eventi avversi nel breve e medio termine (38). Considerazioni riguardano le possibili variazioni riguardanti carotenoidi e vitamine liposolubili: la riduzione di licopene (8.1%,  $p=0.015$ ),  $\alpha$ - (17.4%,  $p=0.008$ ) e  $\beta$ -carotene (10.9%,  $p=0.018$ ) rilevate nel breve periodo non sono state confermate dopo 6 mesi di trattamento con stanoli (1.2 g/die) (43). Lo studio STRIP ha dimostrato che la somministrazione di 1.5g di fitostanoli in bambini con lieve ipercolesterolemia ha determinato la riduzione del rapporto sierico  $\beta$ -carotene/LDL-C (19%,  $p=0.003$ ) mentre è rimasto invariato il rapporto  $\alpha$ -tocoferolo/LDL-C. Infine, dato l'esiguo numero di studi effettuati sull'assorbimento delle vitamine liposolubili si ritiene utile aumentare il consumo di frutta e verdura per evitare la carenza di carotenoidi.

La sicurezza a lungo termine del trattamento con fitosteroli, al contrario, è stata messa in discussione in quanto i livelli di steroli vegetali aumentano l'incidenza di aterosclerosi e, come dimostrato negli studi PROCAM (44) e MONICA/KORA (45) correlano positivamente con la prevalenza di eventi cardiovascolari. I livelli ematici di campesterolo e di sitosterolo, indici di assorbimento degli steroli, aumentano dopo supplementazione con fitosteroli, tuttavia non eccedono l'1% degli steroli sierici totali e sono inferiori in percentuale dell'8% rispetto a quelli osservati in soggetti affetti dalla forma omozigote di sitosterolemia (43).

Dati contrastanti riguardano la sintesi epatica di latosterolo, i cui livelli sierici non variano dopo 12 settimane di somministrazione di fitosteroli (40) sebbene sia stato segnalato un incremento del 259% dopo sei mesi di follow-up (43). Ne consegue pertanto che, dati i dubbi riguardanti l'omeostasi degli steroli vegetali, è utile verificare gli effetti di trial nel lungo periodo (46).

### Altri nutraceutici

L'efficacia di sostanze nutraceutiche quali riso rosso fermentato (RYS), probiotici, acidi grassi polinsaturi a lunga catena (PUFA) Omega-3 e Omega-6 e proteine della soia, è stata testata in bambini dislipidemici risultando un'opzione possibile per migliorare il profilo lipidico (Tabella 3).

### Riso rosso fermentato

Il RYS, ottenuto dalla fermentazione del riso, è stato largamente impiegato per

molti secoli in Cina come additivo per aromatizzare gli alimenti. Il preparato nutraceutico si ottiene dall'attività fermentativa del lievito *Monascus purpureus* Went ed è disponibile in commercio in capsula. RYS contiene la Monacolina K, molecola bioattiva con effetto simile alla lovastatina in quanto inibisce l'attività enzimatica del 3-idrossi-3-metilglutaril-CoA reduttasi, dunque della sintesi del colesterolo. L'effetto ipolipemizzante della Monacolina K è stato ampiamente dimostrato negli adulti e recenti metanalisi ne confermano la sicurezza e anche in soggetti intolleranti alle statine (47).

L'unico studio condotto sulla popolazione pediatrica riguarda soggetti FH e FCH ad elevato rischio cardiovascolare in regime dietetico CHILD II. Durante il trial non si sono manifestati eventi avversi e al termine delle otto settimane di trattamento si è osservata una diminuzione statisticamente significativa di CT, LDL-C e ApoB rispetti-

**Tabella 3 - Caratteristiche degli studi randomizzati e controllati riguardanti l'utilizzo di nutraceutici in soggetti pediatrici dislipidemici.**

Nutraceutico	Tipo di studio	Casistica	Scopo dello studio	Dose e durata dell'intervento	Eventi avversi	Aderenza	Effetti	Ref.
Riso rosso fermentato + policosanoli	DB- CO-RCT	n. 80 bambini Età: 8-16 anni FH: n. 24 FCH: n. 16 IperCT moderata: n. 40	Valutazione efficacia sul profilo lipidico, tollerabilità e sicurezza della supplementazione di riso rosso fermentato + policosanoli	Dieta CHILD I Riso Rosso fermentato 200 mg/die (monacolina 3 mg) + policosanoli 10 mg/ placebo Durata: 8 settimane Wash-out: 4 settimane	Gruppo Attivo: n. 3 casi cefalea, diarrea, dispepsia ↑ modesto di CPK n. 2 casi Placebo: sintomi influenzali n. 2 casi	Buona compliance	↓CT: 18.5% ↓LDL-C: 25.1% ↓ApoB: 25.3% HDL-C, ApoA1 invariate	Guardamagna O et al., NMCD 2011
Probiotici	DB- CO-RCT	n. 38 bambini IperCT Età: 6.3-15.1 anni Criteri di inclusione: TC ≥90° percentile per sesso ed età	Efficacia sul profilo lipidico e tollerabilità di probiotici contenenti 3 ceppi <i>Bifidobacterium</i>	Dieta CHILD I 1cps/die di probiotici (1x10 <sup>9</sup> cfu) o placebo Wash-out: 4 settimane Probiotici: <i>B. animalis</i> subspecie <i>lactis</i> , <i>B. bifidum</i> e <i>B. longum</i> subspecie <i>longum</i> in formula liofilizzata Durata totale: 32 settimane	Dolori addominali n. 3 casi	89% probiotici 91% placebo n. 2 drop-out	↓CT: 3.4% ↓LDL-C: -3.8% ↓TG: 1.9% ↑HDL-C: 1.7%	Guardamagna O et al., Nutrition 2014

Proteine della soia	RCT	n. 23 bambini Età: 4-18 anni Criteri di inclusione: FH	Valutazione dell'effetto sulle lipoproteine di un'integrazione con proteine della soia	Fase 1: dieta Durata: 3 mesi Fase 2: dieta + proteine della soia 0-25 g/kg in sostituzione a proteine animali. Durata: 3 mesi	Nessuno	allergia proteine soia n. 2 casi n. 7 drop-out	Fase1: ↓ CT: -12.3% ↓ LDL-C: -11.8% ↓ ApoB: -10.6% Fase2: ↓ CT: -7.7% ↓ LDL-C: -6.4% ↓ ApoB: -12.6% HDL-C, ApoA1 e Lp(a) invariati in Fase 1 e 2	Weghuber D et al., Br J Nutr, 2008
	CO-RCT	n. 23 bambini Età media: 9.3±4.5 anni Criteri di inclusione: FH o ipercolesterolemia poligenica	Valutazione dell'efficacia sul profilo lipidico di una dieta ipolipemizzante addizionata o meno a proteine della soia	Gruppo 1: dieta ipolipidica, a basso contenuto di colesterolo contenente proteine della soia; Gruppo 2 dieta ipolipidica, a basso contenuto di colesterolo Durata: 8 settimane Wash-out: 8 settimane	Nessuno	Non indicata	Proteine della soia: Gruppo 1 e 2: ↓ CT: 16-18% ↓ LDL-C: 22-25% Dieta Gruppo 1 e 2 ↓ CT: 8-12% ↓ LDL-C: 7-13%	Widhalm K et al., J Pediatrics, 1993
	CO-RCT	n. 10 bambini Età 6-12 anni Criteri di inclusione: FH	Effetti dell'assunzione di proteine della soia e proteine della soia addizionate a latte vaccino sul profilo lipoproteico	Dieta preliminare Gruppo 1: proteine della soia Gruppo 2: proteine della soia addizionate a latte vaccino Durata: 4 settimane	Nessuno	Non indicata	Nessuna variazione di CT, LDL-C, ↓ TG and ↓ VLDL-C ↑ HDL-C	Laurin D. et al., Am J Clin Nutr 1991
Pufa	RCT	n. 36 bambini Età: 6-16 anni Criteri di inclusione: iperlipemia primitiva + compliance alle indicazioni alimentari	Effetti dell'olio di canapa sulla composizione in FAs dei fosfolipidi di membrana di GR e sul profilo lipidico	Dieta CHILD I in gruppo placebo e intervento Olio di canapa: 3 g/die (1.4 g of LA and 0.7 g/die of ALA) Durata: 8 settimane	Nessuno	Non indicata	↓GR SFA: 5.02% ↓GR MUFA: 2.12% ↑ PUFA n-3: 1.57% ↑ PUFAs n-6:5.39% ↑ Omega 3 Index: 1.18% ↓LDL-C nel gruppo intervento 14.2%, ↓LDL-C nel gruppo controllo 4.94%	del Bo' C, Food Res Int. 2019

Nocciole	SB-RCT	n. 66 bambini Età m.: 11.6 anni Criteri inclusione: TC e/o TG $\geq 90^\circ$ perc. sesso età	Effetto delle nocciole sul profilo lipidico, e composizione FAs dei fosfolipidi dei GR	Gruppo intervento: Dieta CHILD I + nocciole 15-20 g/die Gruppo controllo: Dieta CHILD I Durata: 8 settimane	Nessuno	n. 6 drop-out	↓ LDL-C: -6.5% ↑ HDL/LDL: +8% gruppo controllo invariato	Deon V et al., Clinical Nutrition, 2018
	SB-RCT	n. 66 bambini Età m.: 11.6 anni Criteri inclusione: TC e/o TG $\geq 90^\circ$ perc. sesso, età	Effetto delle nocciole sullo stress ossidativo	Dieta CHILD I + nocciole 15-20 g/die Gruppo controllo: Dieta CHILD I Durata: 8 settimane	Nessuno	n. 6 drop-out	↓ danno endogeno DNA con nocciole Nessuna variazione Ox-LDL	Guaraldi F et al., J Nutr Biochem, 2018
	SB-RCT	Età: 7-17 anni Criteri inclusione dislipidemia in Normopeso	Effetti delle nocciole sui livelli di SCFAs e microbiota intestinale	Intervento: nocciole (0.43 g/kg fino ad un massimo di 30 g) Durata: 8 settimane	Nessuno	Non indicata	Modulazione dei livelli intestinali di SCFAs. Variazioni limitate nella composizione del microbiota fecale	Gargari G et al., FEMS Microbiol Ecol, 2018

LEGENDA: ↑: aumento, ↓: diminuzione, HDL-C: Colesterolo HDL, LDL-C: Colesterolo LDL, TG: trigliceridi, CT: colesterolo totale, ApoB: Apolipoproteina B, ApoA1: Apolipoproteina A1, CT: trial controllato, RCT: trial randomizzato controllato, DB: doppio cieco, SB: singolo cieco, CO: crossover, FH: ipercolesterolemia familiare (riferito a eterozigote), IperCT: ipercolesterolemia, FCH: iperlipidemia familiare combinata, FAs: Acidi grassi, LA: acido linoleico, ALA: acido  $\alpha$ -linolenico, GR: globuli rossi, SFAs: acidi grassi saturi; MUFAs: acidi grassi monoinsaturi; PUFAs: acidi grassi polinsaturi

vamente del -18,5%, -25,1% e -25,3%, mentre HDL-C è rimasto invariato. I risultati sono stati interessanti per *compliance*, tollerabilità ed efficacia e, sorprendentemente, la dose giornaliera somministrata di Monocolina K (3 mg) ha dato un risultato paragonabile a quello di pravastatina 10 mg/die, suggerendo un possibile effetto sinergico di composti bioattivi presenti nell'estratto naturale (48). Va tuttavia sottolineato che trattandosi di un prodotto chimicamente analogo alla lovastatina, ne presenta anche i potenziali effetti avversi e richiede pertanto il monitoraggio clinico e biochimico applicabile alle statine per evitare complicanze già note in letteratura. Importante è inoltre la qualità di questo integratore che deve essere privo di citrina, micotossina nefrotossica, genotossica e cancerogena prodotta da *Monascus purpureus* Went.

In conclusione, RYR rappresenta una possibile alternativa terapeutica in bambini ipercolesterolemici ad elevato rischio cardiovascolare in ottemperanza alle linee Guida indicate per il trattamento con statine e sotto controllo medico.

### Probiotici

La FAO e l'OMS definiscono i probiotici come "microrganismi vivi che, se somministrati in quantità adeguate, conferiscono un beneficio per la salute dell'ospite". L'effetto ipolipemizzante, dato dall'inibizione dell'assorbimento intestinale di colesterolo, opera dei batteri lattici, e dell'idrolisi dei sali biliari con conseguente riduzione di LDL-C e ApoB è stato ampiamente dimostrato. Inoltre alcuni ceppi di Bifidobatteri migliorerebbero il profilo lipidico trasformando l'acido

linoleico (LA) in acido linoleico coniugato. L'assunzione di differenti ceppi batterici probiotici in adulti ipercolesterolemici sani ha mostrato una riduzione di CT, LDL-C e ApoB, quando somministrati come yogurt arricchiti con *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. reuteri* e *Bifidobacterium longum*. Due metanalisi, condotte su adulti ipercolesterolemici, hanno confermato i benefici derivanti da somministrazione di *Lactobacillus acidophilus* (yogurt/capsule) su CT, LDL-C e sui marcatori di infiammazione. Nella popolazione pediatrica (CT  $\geq 90^{\circ}$  percentile per sesso ed età) è stato condotto uno studio cross-over, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo. La somministrazione di una miscela di tre ceppi selezionati di *Bifidobacterium* ha evidenziato un miglioramento del profilo lipidico: TC: -3,4%; LDL-C: -3,8%, TG: -1,9% e HDL-C: -1,7% (49). *Compliance* e la tollerabilità sono state buone e per quanto riguarda la sicurezza le specie *B. animalis*, *B. bifidum* e *B. breve* sono attualmente incluse nell'elenco QPS dell'European Food Safety Authority (EFSA).

### Acidi grassi poliinsaturi

La qualità dei grassi alimentari influisce sulle concentrazioni sieriche del profilo lipoproteico e gli acidi grassi polinsaturi (PUFA), in particolare le serie Omega-3 e Omega-6, modulano i marker di rischio cardiovascolare quali TG, LDL-C, molecole infiammatorie e di adesione cellulare. Poiché l'assunzione alimentare di PUFA è spesso insufficiente nei bambini, la somministrazione giornaliera di latte addizionato con PUFA e a basso contenuto di acidi grassi saturi a 107 bambini sani ha ridotto le concentrazioni E-selectina e ICAM-1, marcatori di adesione cellulare e di attivazione endoteliale. L'olio di canapa (HSO) poiché ricco di acidi grassi essenziali della serie Omega-3 e Omega-6, rispettivamente acido  $\alpha$ -linolenico (ALA) e LA, in un

rapporto (1:2-1:3), è un integratore alimentare ottimale. HSO è stato testato su animali e adulti e in un recente RCT su 36 bambini iperlipemici cui sono stati somministrati 3 g/die di HSO. Lo studio ha dimostrato l'aumento del contenuto di PUFA n-3 e n-6 nella membrana cellulare dei globuli rossi e un miglioramento dell'indice di rischio cardiovascolare Omega-3. Si è osservata altresì una riduzione significativa dei livelli sierici medi di LDL-C (14%) nel gruppo trattato effetto non evidenziato nel gruppo controllo (50).

### Soia e derivati

Gli effetti delle proteine della soia e dei suoi derivati, ampiamente studiati, sono correlati al contenuto di isoflavoni, molecole che promuovono l'espressione dei recettori LDL a livello epatico e per questa ragione sono considerate potenzialmente utili in soggetti affetti da ipercolesterolemia. Negli adulti è stata dimostrata la riduzione di CT e LDL-C (4-6%) dopo il consumo di 25 g/die di proteine della soia ma ancora una volta gli studi pediatrici sono sporadici. La riduzione di CT, LDL-C e ApoB (7,7%, 6,4%, 12,6% rispettivamente) è stata dimostrata in 16 bambini FH, già in terapia dietetica CHILD I da tre mesi, in seguito a somministrazione di latte di soia (0,25-0,5 g/kg) (51), mentre la sostituzione di proteine della soia con quelle di latte vaccino non hanno dato esito favorevole a carico di CT e LDL-C bensì di TG (52).

### Frutta secca

La frutta secca è un gruppo alimentare costituito da mandorle, noci, nocciole, noci macadamia, pistacchi e arachidi.

Gli effetti cardioprotettivi e i benefici derivanti dall'assunzione di frutta secca a guscio sono stati ampiamente dimostrati in molti studi epidemiologici, in particolare gli effet-

ti associati alle nocciole, ricche in composti bioattivi come MUFA e PUFA, fitosteroli, antiossidanti, vitamine (es. tocoferoli), fibre e polifenoli, i quali, oltre ad avere proprietà antiossidanti, migliorerebbero il profilo lipidico interferendo sull'assorbimento intestinale di colesterolo e sulla sintesi di TG. In tre studi indirizzati a bambini iperlipidemici sono stati esaminati gli effetti delle nocciole sul profilo lipidico, sulle proprietà antiossidanti e sul microbioma: i risultati confermano l'efficacia di un consumo giornaliero (0,43 g/kg di peso corporeo); nella riduzione di LDL-C, aumento del rapporto HDL-C/LDL-C e del rapporto MUFA/SFA nelle membrane cellulari dei globuli rossi (53), la riduzione del danno ossidativo sul DNA (54) e la modulazione dell'ecosistema microbico intestinale (55).

### Considerazioni finali

Sebbene gli studi randomizzati e controllati sull'utilizzo di nutraceutici nei bambini siano scarsi, e per lo più condotti su casistiche ristrette, vanno sottolineati i benefici osservati nel breve e medio periodo in bambini dislipidemici riguardanti principalmente la supplementazione con Fitosteroli e Fibra, efficaci nel ridurre CT e LDL-C plasmatici. I Fitosteroli determinerebbero anche un miglioramento delle ApoB, mentre per la Fibra i risultati sono incerti.

Sia Fitosteroli che Fibra risultano ben tollerati, privi di effetti avversi significativi e la *compliance* è generalmente elevata. I sintomi più frequentemente riferiti in seguito ad assunzione di fibra sono dolori addominali e diarrea. La somministrazione di Fitosteroli può causare la riduzione dell'assorbimento intestinale di vitamine liposolubili, in particolare dei carotenoidi, in caso di integrazione prolungata.

In coerenza con i dati disponibili in letteratura le linee guida pediatriche supportano l'utilizzo dei fitosteroli in soggetti dislipidemici così come la European Atherosclerosis Society che ha stabilito nel 2014 che gli alimenti funzionali addizionati con steroli/stanoli vegetali dovrebbero essere considerati nella pratica clinica anche in bambini con FH (56).

In conclusione i nutraceutici ed in particolare Fitosteroli e Fibra possono essere considerati un complemento efficace della terapia dietetica. Importante è tuttavia sottolineare che una sostanza nutraceutica non deve mai essere considerata un'alternativa alla dieta, primo e fondamentale approccio alla dislipidemia, né a farmaci ipolipemizzanti, quando previsti dalle linee guida e che ogni intervento deve comunque essere proposto e monitorato dal curante.

Gli Autori dichiarano l'assenza di conflitti di interesse.

### RIASSUNTO

L'impiego di sostanze ad azione nutraceutica, siano esse presenti nel cibo o somministrate in altre formulazioni è sempre più diffuso nell'approccio terapeutico alla dislipidemia. La supplementazione della dieta quando questa sia insufficiente a migliorare il profilo lipidico e a raggiungere i risultati previsti, richiede attenzione nella scelta del nutraceutico ed un attento monitoraggio clinico utile a confermarne l'efficacia nonché ad escludere eventuali eventi avversi. L'età evolutiva richiede una particolare attenzione sia per la necessità di ottimizzare la prevenzione cardiovascolare, soprattutto nei soggetti a rischio cardiovascolare, che per le esigenze di crescita. La presente rassegna è la sintesi di studi controllati condotti su bambini e adolescenti iperlipemici e riguardanti i principali nutraceutici presenti in commercio quali Fitosteroli, Fibra, Riso Rosso fermentato, Probiotici, Acidi grassi polinsaturi serie Omega-3/6, Soia e derivati, frutta secca ed ha lo scopo di fornire un aggiornamento utile alla pratica clinica pediatrica.

**Parole chiave:** Nutraceutica, Dislipidemia, Bambini, Ipercolesterolemia, Fitosteroli, Fibra, Omega-3-6, PUFA, Monocolina K, Probiotici, Proteine della Soia, Frutta secca.

## Bibliografia

1. Guardamagna O, Baracco V, Abello F, et al. Identification and management of dyslipidemic children. *Minerva Pediatr.* 2009; 61, 391-398.
2. American Academy of Pediatrics Committee on nutrition. Cholesterol in childhood. *Pediatrics.* 1998; 101: 141-147.
3. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics.* 2011; 128(Suppl 5): S213e56.
4. Giacco R, Clemente G, Cipriano D, Luongo D, Viscovo D, Patti L, et al. Effects of the regular consumption of wholemeal wheat foods on cardiovascular risk factors in healthy people. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010; 20: 186-194.
5. European Food Safety Authority: Scientific opinion on dietary reference values for carbohydrates and dietary fiber. *EFSA J.* 2010; 8: 1462.
6. Jane M, McKay J, Pal S. Effects of daily consumption of psyllium, oat bran and polyGlyco-pleX on obesity-related disease risk factors: A critical review. *Nutrition.* 2019; 57: 84-91.
7. Gunness P, Gidley MJ. Mechanisms underlying the cholesterol lowering properties of soluble dietary fibre polysaccharides. *Food Function.* 2010; 1: 149-155.
8. Singh B. Psyllium as therapeutic and drug delivery agent. *Int J Pharm.* 2007; 334: 1-14.
9. Butt MS, Tahir-Nadeem M, Khan MKI, Shabir R, and Butt MS. Oat: unique among the cereals. *Eur J Nutr.* 2008; 47: 68-97.
10. Zavoral J H, Hannan P, Fields D J, Hanson M N, Frantz I D, Kuba K, Elmer P, Jacobs D. R. The hypolipidemic effect of locust bean gum food products in familial hypercholesterolemic adults and children. *The American Journal of Clinical Nutrition.* August. 1983; 38: 285-294.
11. Gonzalez Canga A, Fernandez Martinez N, Sahagun AM, Garcia Vieitez JJ, Diez Liebana MJ, Calle Pardo AP, et al. Glucomannan: properties and therapeutic applications. *Nutr Hosp.* 2004; 19: 45-50.
12. Vuksan V, Jenkins AL, Rogovik AL, Fairgrieve CD, Jovanovski E, Leiter LA. Viscosity rather than quantity of dietary fibre predicts cholesterol-lowering effect in healthy individuals. *Br J Nutr.* 2011; 106: 1349-1352.
13. Ho HVT, Sievenpiper JL, Zurbau A, Mejia SB, Jovanovski E, Au-Yeung F, Jenkins AL, Vuksan V. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of the effect of barley b-glucan on LDL-C, non-HDL-C and apoB for cardiovascular disease risk reduction (i-iv). *Eur J Clin Nutr.* 2016; 70: 1239-1245.
14. Kranz S, Brauchla M, Slavin JL, Miller KB. What do we know about dietary fiber intake in children and health? The effects of fiber intake on constipation, obesity, and diabetes in children. *Adv Nutr.* 2012; 3: 47-53.
15. Daniels SR, Greer FR and the Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics.* 2008; 122: 198-208.
16. Institute of Medicine Dietary Reference Intakes: Applications in Dietary Assessment. Washington, 2000, DC: National Academy Press. 306.
17. Shinozaki K, Okuda M, Sasaki S, Kunitsugu I, Shigeta M. Dietary fiber consumption decreases the risks of overweight and hypercholesterolemia in Japanese children. *Ann Nutr Metab.* 2015; 67: 58-64.
18. Davidson MH, Dugan LD, Burns JH, Sugimoto D, Story K, Drennan K. A psyllium-enriched cereal for the treatment of hypercholesterolemia in children: a controlled, double-blind, crossover study. *Am J Clin Nutr.* 1996; 63: 96-102.
19. Sanchez-Bayle M, Gonzalez-Requejo A, Asensio-Anton J, Ruiz-Jarabo C, Fernandez-Ruiz ML, Baeza J. The effect of fiber supplementation on lipid profile in children with hypercholesterolemia. *Clin Pediatr (Phila).* 2001; 40: 291-294.
20. Martino F, Martino E, Morrone F, Carnevali E, Forcone R, Niglio T. Effect of dietary supplementation with glucomannan on plasma total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol in hypercholesterolemic children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2005; 15: 174-180.
21. Gold K, Wong N, Tong A, Bassin S, Iftner C, Nguyen T, et al. Serum apolipoprotein and lipid profile effects of an oat-bran-supplemented, low-fat diet in children with elevated serum cholesterol. *Ann NY Acad Sci.* 1991; 623: 429-431.
22. Williams CL, Bollella MC, Strobino BA, Boccia L, Campanaro L. Plant stanol ester and bran fiber in childhood: effects on lipids, stool weight and stool frequency in preschool children. *J Am Coll Nutr.* 1999; 18: 572-581.
23. Glassman M, Spark A, Berezin S, Schwartz S, Medow M, Newman LJ. Treatment of type IIa hyperlipidemia in childhood by a simplified American Heart Association diet and fiber supplementation. *Am J Dis Child.* 1990; 144: 193-197.
24. Taneja A, Bhat CM, Arora A, Kaur AP. Effect of incorporation of isabgol husk in a low fibre diet on faecal excretion and serum levels of lipids in adolescent girls. *Eur J Clin Nutr.* 1989; 43: 197-202.

25. Dennison BA, Levine DM. Randomized, double-blind, placebo-controlled, two-period cross-over clinical trial of psyllium fiber in children with hypercholesterolemia. *J Pediatr.* 1993; 123: 24-29.
26. Williams CL, Spark A, Haley N, Axelrad C, Strobino B. Effectiveness of a psyllium-enriched Step I diet in hypercholesterolemic children. *Circulation.* 1991; 84: II-6.
27. Williams CL, Bollella M, Spark A, Puder D. Soluble Fiber Enhances the Hypercholesterolemic Effect of the Step I Diet in Childhood. *Journal of the American College of Nutrition.* 1995; 3: 251-257.
28. Ribas SA, Cunha D.B., Sichieri R. and Santana da Silva L.C. Effects of psyllium on LDL-Cholesterol concentrations in Brazilian children and adolescents: a randomised, placebo-controlled, parallel clinical trial. *British Journal of Nutrition.* 2015; 113, 134-141.
29. The DISC Collaborative Research Group: The efficacy and safety of lowering dietary intake of total fat, saturated fat, and cholesterol in children with elevated LDL-C: the Dietary Intervention Study in Children (DISC). *JAMA.* 1995; 273: 1429-1435.
30. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Scientific opinion on the substantiation of health claims related to konjac mannan (glucomannan) and reduction of body weight (ID 854, 1556, 3725), reduction of post-prandial glycaemic responses (ID 1559), maintenance of normal blood glucose concentrations (ID 835, 3724), maintenance of normal (fasting) blood concentrations of triglycerides (ID 3217), maintenance of normal blood cholesterol concentrations (ID 3100, 3217), maintenance of normal bowel function (ID 834, 1557, 3901) and decreasing potentially pathogenic gastro-intestinal microorganisms (ID 1558) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J.* 2010; 8: 1798.
31. Guardamagna O, Abello F, Cagliero P, Visioli F. Could dyslipidemic children benefit from glucomannan intake?. *Nutrition.* 2013; 29: 1060-1065.
32. Sood N, Baker WL, Coleman CI. Effect of glucomannan on plasma lipid and glucose concentrations, body weight, and blood pressure: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88: 1167-1175.
33. Ho HVT, Jovanovski E, Zurbau A, Blanco Mejia S, Sievenpiper JL, Au-Yeung F, Jenkins AL, Duvnjak L, Leiter L, Vuksan V. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of the effect of konjac glucomannan, a viscous soluble fiber, on LDL cholesterol and the new lipid targets non-HDL cholesterol and apolipoprotein B. *Am J Clin Nutr.* 2017; 105: 1239-1247.
34. Ho HVT, Sievenpiper JL, Zurbau A, Mejia SB, Jovanovski E, Au-Yeung F, Jenkins AL, Vuksan V. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of the effect of barley  $\beta$ -glucan on LDL-C, non-HDL-C and apoB for cardiovascular disease risk reduction (i-iv). *Eur J Clin Nutr.* 2016; 70: 1239-1245.
35. Tammi A, Rönnemaa T, Gylling H, Rask-Nissilä L, Viikari J, Tuominen J, et al. Plant stanol ester margarine lowers serum total and low-density lipoprotein cholesterol concentrations of healthy children: the STRIP project. *J Pediatr.* 2000; 136: 503-510.
36. Gylling H, Siimes MA, Miettinen TA. Sitostanol ester margarine in dietary treatment of children with familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res.* 1995; 36: 1807-1812.
37. Ribas SA, Sichieri R, Moreira ASB, Souza DO, Cabral CTF, Gianinni DT, Cunha DB. Phytosterol-enriched milk lowers LDL-Cholesterol levels in Brazilian children and adolescents: Double-blind, cross-over trial. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases.* 2017; 27: 971-977.
38. Amundsen AL, Ose L, Nenseter MS, Ntanios FY: Plant sterol ester-enriched spread lowers plasma total and LDL cholesterol in children with familial hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr.* 2002; 76: 338-344.
39. Garoufi A, Vorre S, Soldatou A, Tsentidis C, Kossiva L, Drakatos A.s, Marmarinos and Gourgiotis A D. Plant sterols-enriched diet decreases small, dense LDL-Cholesterol levels in children with hypercholesterolemia: a prospective study. *Italian Journal of Pediatrics.* 2014, 40: 42.
40. Guardamagna O, Abello F, Baracco V, Federici G, Bertucci P, Mozzi A, Mannucci L, Gnasso A, Cortese C. Primary hyperlipidemias in children: effect of plant sterol supplementation on plasma lipids and markers of cholesterol synthesis and absorption. *Acta Diabetol.* 2011; 48: 127-133.
41. Demonty I, Ras RT, Van der Knaap HCM, Meijer L, Zock PL, Geleijnse JM, et al. The effect of plant sterols on serum triglyceride concentrations is dependent on baseline concentrations: a pooled analysis of 12 randomised controlled trials. *Eur J Nutr.* 2013; 52: 153e60.
42. AbuMweis SS, Barake R, Jones PJH. Plant sterols/stanols as cholesterol lowering agents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Nutr Res* 2008; 52:1-17.
43. Amundsen ÅL, F Ntanios, N van der Put, L Ose. Long-term compliance and changes in plasma lipids, plant sterols and carotenoids in children

- and parents with FH consuming plant sterol ester-enriched spread. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2004; 58: 1612-1620. doi:10.1038/sj.ejcn.1602015.
44. Assmann G, Cullen P, Erbey J, Ramey DR, Kannenberg F, Schulte H. Plasma sitosterol elevations are associated with an increased incidence of coronary events in men: results of a nested case-control analysis of the Prospective Cardiovascular Munster (PRO-CAM) study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006; 16: 13e21.
  45. Thiery J, Ceglarek U, Fiedler GM, Leichtle A, Baumann S, Teupser D, Lang O, Baumert J, Meisinger M, Loewell H, Doering A. Elevated campesterol serum levels—a significant predictor of incident myocardial infarction: results of the population-based MONICA/KORA follow-up study 1994-2005. *Circulation*. 2006; 114: II-884.
  46. Ketomäki A M, Gylling H, Antikainen M, Siimes M A., Miettinen T A.. Red cell and plasma plant sterols are related during consumption of plant stanol and sterol ester spreads in children with hypercholesterolemia. *The Journal of Pediatrics*. 2003; 142: 524-531.
  47. Pirro M, Vetrani C, Bianchi C, Mannarino MR, Bernini F, Rivellese AA. Joint position statement on “Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia” of the Italian Society of Diabetology (SID) and of the Italian Society for the Study of Arteriosclerosis (SISA). *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2017; 27: 2-17.
  48. Guardamagna O., Abello, F. Baracco, V. Stasiowska, B. and Martino, F. The treatment of hypercholesterolemic children: Efficacy and safety of a combination of red yeast rice extract and policosanols. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2011; 21: 424-429.
  49. Guardamagna O, Amaretti A, Puddu PE, Raimondi S, Abello F, Cagliero P, Rossi M. Bifidobacteria supplementation: effects on plasma lipid profiles in dyslipidemic children. *Nutrition*. 2014; 30: 831-836.
  50. Del Bo' C, Deon V, Abello F, Massini G, Porrini M, Riso P, Guardamagna O. Eight-week hempseed oil intervention improves the fatty acid composition of erythrocyte phospholipids and the omega-3 index, but does not affect the lipid profile in children and adolescents with primary hyperlipidemia. *Food Res Int*. 2019; 119: 469-476.
  51. Weghuber D, Widhalm K. Effect of 3-month treatment of children and adolescents with familial and polygenic hypercholesterolaemia with a soya-substituted diet. *Br J Nutr*. 2008; 99: 281-286.
  52. Laurin D, Jacques H, Moorjani S, Steinke FH, Gagne C, Brun D & Lupien PJ) Effects of a soy-protein beverage on plasma lipoproteins in children with familial hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr*. 1991; 54: 98-103.
  53. Deon V, Del Bo' C, Guaraldi F, Abello F, Belviso S, Porrini M, Riso P, Guardamagna O. Effect of hazelnut on serum lipid profile and fatty acid composition of erythrocyte phospholipids in children and adolescents with primary hyperlipidemia: A randomized controlled trial. *Clinical Nutrition*. 2018; 37: 1193e1201.
  54. Guaraldi F, Deon V, Del Bo' C, Vendrame S, Porrini M, Riso P, Guardamagna O. Effect of short-term hazelnut consumption on DNA damage and oxidized LDL in children and adolescents with primary hyperlipidemia: a randomized controlled trial. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2018; 57: 206-211.
  55. Gargari G, Deon V, Taverniti V, Gardana C, Denina M, Riso P, Guardamagna O and Guglielmetti S. Evidence of dysbiosis in the intestinal microbial ecosystem of children and adolescents with primary hyperlipidemia and the potential role of regular hazelnut intake. *FEMS Microbiology Ecology*. 2018; 94: fyy045.
  56. Gylling H, Plat J, Turley S, Ginsberg HN, Ellegård L, Jessup W, Jones PJ, Lütjohann D, Maerz W, Masana L, Silbernagel G, Staels B, Borén J, Catapano AL, De Backer G, Deanfield J, Descamps OS, Kovanen PT, Riccardi G, Tokgözoğlu L, Chapman MJ; European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Phytosterols. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2014; 232: 346-360.