

EUROLIVE Study Group: un trial su olio di oliva ed importanza del contenuto in polifenoli per la riduzione del rischio cardiovascolare

TITOLO ORIGINALE: The Effect of Polyphenols in Olive Oil on Heart Disease Risk Factors A Randomized Trial (l'effetto dei polifenoli nell'olio d'oliva sui fattori di rischio per malattie cardiache. Un trial randomizzato)

Maria-Isabel Covas, MSc, PhD; Kristiina Nyyssönen, MSc, PhD; Henrik E. Poulsen, MD, PhD; Jari Kaikkonen, MSc, PhD; Hans-Joachim F. Zunft, MD, PhD; Holger Kiesewetter, MD, PhD; Antonio Gaddi, MD, PhD; Rafael de la Torre, MSc, PhD; Jaakko Mursu, MSc; Hans Baumler, MSc, PhD; Simona Nascetti, MD, PhD; Jukka T. Salonen, MD, PhD; Montserrat Fito, MD, PhD; Jyrki Virtanen, MSc; and Jaume Marrugat, MD, PhD, for the EUROLIVE Study Group

RIVISTA: Ann Intern Med. 2006;145:333-341.

Revisore: Italo Paolini

[SINTESI](#)

[RISULTATI](#)

[CONCLUSIONI](#)

[RILEVANZA PER LA PRATICA DELLA MEDICINA GENERALE E COMMENTI DEL REVISORE](#)

SINTESI ARTICOLO:

L'olio di oliva, principale fonte di grassi della dieta mediterranea, ha un riconosciuto ruolo nella riduzione del rischio cardiovascolare. Meno definiti sono invece i meccanismi e le sostanze implicate in questo effetto. La sua ricchezza in acido oleico, acido grasso monoinsaturo, rende ragione dell'opinione diffusa che attribuisce a questa sostanza le proprietà cardioprotettive. Altri studi, più recenti, hanno attribuito i benefici di salute dell'area mediterranea a due fattori sinergici: fattori fotochimici e acidi grassi.

Altre sostanze presenti nell'olio d'oliva, ed alle quali vengono attribuite notevoli proprietà antiossidanti, sono i POLIFENOLI.

Gli oli di oliva "vergine" (contenuto in acidità fino al 2%) ed extravergine (contenuto in acidità fino allo 0,8%), ottenuti con la sola spremitura meccanica a basse temperature presentano un più alto tasso di polifenoli (da 150 a 350 mg/Kg di olio).

I risultati di precedenti trials clinici controllati e randomizzati, per lo studio specifico degli effetti antiossidanti dei polifenoli, legati al consumo di olio giornaliero delle diverse popolazioni, non sono di univoca interpretazione.

Da qui un trial europeo (EUROLIVE) che si è proposto la valutazione degli effetti di dosi giornaliere standard di olio di oliva, con differenti dosaggi di polifenoli, sul danno ossidativo di lipidi e LDL colesterolo e sul profilo lipidico.

Gli effetti della assunzione di olio di oliva con concentrazioni variabili di polifenoli sono stati:

- Incremento proporzionale alla concentrazione del HDL colesterolo;
- Riduzione proporzionale dell'indice colesterolo totale/HDL colesterolo totale al crescere della concentrazione in polifenoli;
- Riduzione del livello di trigliceridi
- Riduzione proporzionale, all'aumento di concentrazione di polifenoli, dei markers di stress ossidativo

Pur con alcuni limiti dello studio, legati, in particolare, a brevità del periodo di assunzione controllata di olio di oliva e agli strumenti di controllo della dieta realmente assunta dai

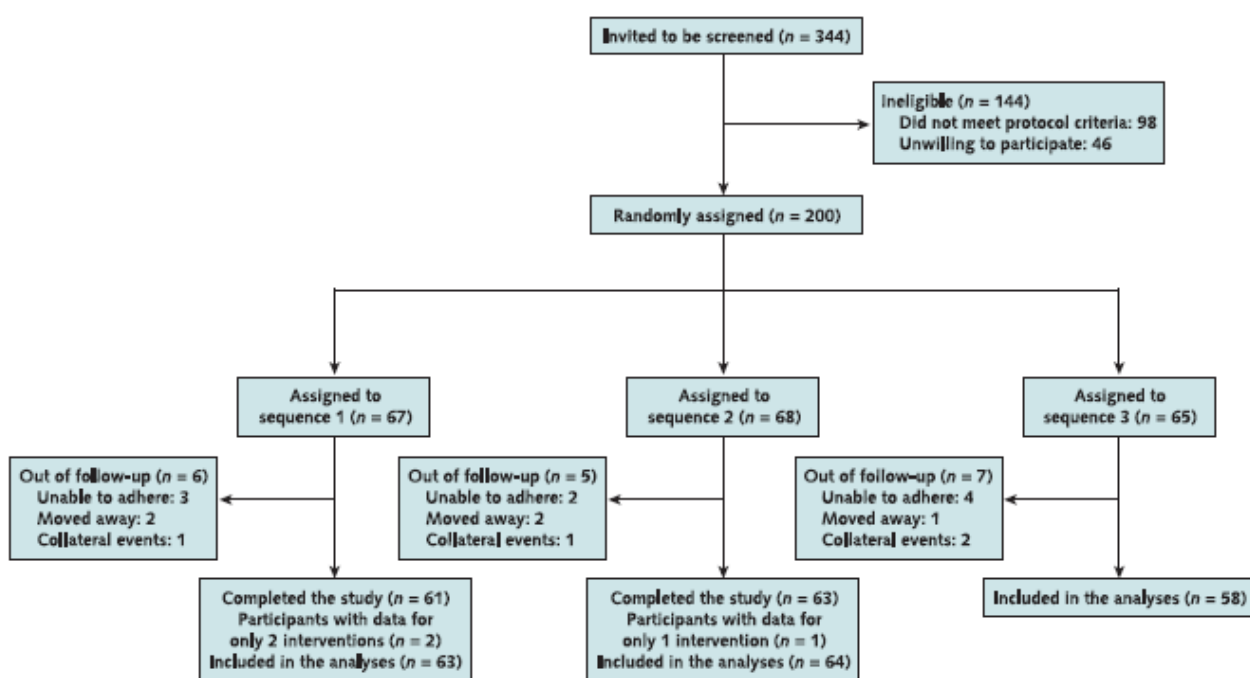
partecipanti, si evidenzia come l'effetto protettivo legato ad azione antiossidante e miglioramento del profilo lipidico, derivi in misura importante, anche dalla presenza dei polifenoli.

RISULTATI:

Lo studio EUROLIVE è un trial multicentrico, randomizzato, condotto con metodologia **crossover**, è iniziata con uno screening (v.figura 1) su 344 volontari, sani, di sesso maschile, provenienti da 6 città europee e di questi sono stati selezionati 200 soggetti (Barcellona 32; Copenaghen 33, Kuopio 31, Bologna 31, Postdam 40, Berlino 34).

Il periodo di effettuazione è stato dal settembre 2002 al giugno 2003.

Figure 1. Study flow diagram.



Criteri di inclusione erano il sesso maschile (a causa dell'effetto protettivo, antiossidante esercitato dagli estrogeni femminili), uno stato di buona salute, l'assenza di abitudine tabagica e storia clinica, esame fisico e misurazione della PA assolutamente normali.

Criteri di esclusione, oltre al fumo, l'uso di supplementi antiossidanti, asa, o farmaci con proprietà antiossidanti, iperlipemia, obesità, diabete, ipertensione, malattie intestinali. La valutazione basale comprendeva esame emocromocitometrico, glicemia, colesterolemia, creatinina, alt, trigliceridi e sono stati inclusi nello studio i soggetti con valori normali.

La metodologia **crossover** è una particolare metodologia di studio che prevede la divisione dei diversi sottogruppi in base alla assegnazione di una diversa sequenza di esposizione all'oggetto dello studio (in questo caso gli effetti di assunzione dietetica di olio di oliva a diverse concentrazioni di polifenoli).

I partecipanti sono stati randomizzati in in tre gruppi che hanno ricevuto sequenze diverse di somministrazione di olio di oliva con tre concentrazioni differenti di polifenoli per un quantitativo giornaliero di 25 ml (quantità raccomandata dalla U.S. Food and Drug Administration).

Le tre concentrazioni erano ad alto contenuto (366 mg/kg), a medio contenuto (164 mg/kg) e a basso contenuto (2,7 mg/kg) di polifenoli. Le sequenze, nei tre sottogruppi di popolazione studiata, sono state:

- Sequenza 1: olio di oliva ad alta, media e bassa concentrazione;
- Sequenza 2: olio di oliva a media, bassa ed alta concentrazione
- Sequenza 3: olio di oliva a bassa, alta e media concentrazione

L'unica differenza tra i 3 tipi di olio è stata la concentrazione in polifenoli essendo stata verificata la analoga concentrazione di tutte le altre sostanze.

L'olio di oliva raffinato perde, nel processo, quasi tutti i polifenoli e costituiva il campione a bassa concentrazione. Quello a media concentrazione era ottenuto da una miscela di olio vergine e di olio raffinato.

Ogni sequenza di intervento di 3 settimane era preceduta da un periodo di wash-out di 2 settimane nel quale veniva chiesto di evitare l'assunzione di olive o olio di oliva.

I partecipanti sono stati istruiti per la riconsegna dei 21 recipienti corrispondenti al periodo di intervento onde poter valutare eventuali quantità di olio residue.

Prima e dopo ogni periodo di intervento sono stati misurati, sulle urine delle 24 ore, i due principali composti fenolici dell'olio di oliva, in forma semplice o coniugata (tyrosol e hydrotyrosol), mediante gascromatografia e spettrometria di massa.

I partecipanti registravano tre giorni di dieta, alla partenza e dopo ogni periodo di intervento.

Altra raccomandazione era quella di evitare un alto consumo di cibi contenenti sostanze antiossidanti (legumi, vegetali, tè, caffè, cacao, vino, birra) e di sostituire, con l'olio di oliva fornito, qualsiasi tipo di grasso alimentare (burro, margarina..).

Outcomes principali sono stati le modificazioni dei biomarkers del danno ossidativo dei lipidi (dieni coniugati, idrossiacidi grassi, LDL ossidato)

Outcomes secondari le modificazioni dei lipidi plasmatici (col. totale, ldl, hdl, indice colesterolo totale/hdl colesterolo) e dei biomarkers dello stato antiossidante dei partecipanti

I parametri misurati sono stati quindi:

1: profilo glucidico e lipidico

- Glicemia, colesterolo tot., ldl (friedwald), hdl, trigliceridi

2: danno ossidativo ai lipidi circolanti

- Ldl ossidato
- Livello plasmatico di isoprostano F2 alfa (cromatografia)
- Idrossiacidi grassi C18 (gascromatografia e spettrometria di massa)
- LDL colesterolo diene coniugati

3: stato antiossidante endogeno

- Attività superossidodesmutasi del sangue
- Glutazione perossidasi sierica e attività glutazione reduttasi sierica
- Attività paraoxonasi sierica
- Contenuto in glutazione ossidato e ridotto delle cellule

4: stato antiossidante esogeno

- Livello plasmatico di a.ascorbico
- Beta carotene
- Vitamina E
- Lycopene

Dei 200 partecipanti, 18 non hanno completato lo studio (drop-out 9%).

Non sono stati riportati eventi avversi relativi alla assunzione di olio di oliva.

Tra i punti di forza del trial, il disegno crossover, che ha permesso a tutti i partecipanti di ricevere tutti gli olii di oliva minimizzando le variabili confondenti.

Una limitazione deriva dalla impossibilità di valutare le potenziali interazioni tra l'olio di oliva e gli altri componenti della dieta che possono ridurre la generalizzabilità dei risultati per le differenze esistenti tra i vari paesi.

La misurazione dell'introduzione di cibo ottenuta con i self-reporting è inevitabilmente soggettiva.

Non è possibile avere certezza che tutti i grassi alimentari siano stati sostituiti con olio di oliva.

Terza limitazione è la breve durata del periodo di intervento con la impossibilità di verificare la persistenza degli effetti favorevoli sui biomarkers ossidativi nel tempo., ma d'altra parte uno studio più lungo può ridurre l'aderenza dei partecipanti al protocollo.

CONCLUSIONI

una dose giornaliera di 25 ml. di tutti i tipi di olio di oliva riduce i fattori di rischio dei lipidi circolanti e aumenta l'attività antiossidante del glutatione, migliorando il bilancio tra glutatione ridotto ed ossidato. Il glutatione ridotto è la maggior protezione della cellula nei confronti dello stress ossidativo.

In aggiunta, il consumo giornaliero di olio con medio ed alto contenuto in polifenoli riduce il danno ossidativo dei lipidi e, soprattutto questo ultimo apporta notevoli benefici legati all'aumento di colesterolo HDL.

E' noto che una dieta a basso contenuto di carboidrati e alto contenuto di grassi, aumenta il colesterolo HDL qualora confrontata con una dieta a basso contenuto di grassi ed alto contenuto di carboidrati.

Nello studio EUROLIVE la media dell'aumento di HDL è stata 0,99 mg./dl, 1,22 mg./dl ed 1,74 mg./dl nei tre gruppi a basso, medio, ed elevato contenuto in polifenoli a dimostrare un effetto additivo, indipendente, di queste sostanze.

Un aumento di 1 mg./dl. del livello di HDL determina, in studi di coorte, una riduzione del rischio CV del 2-3%.

Il danno ossidativo ai lipidi circolanti (particolarmente nei marker che sono direttamente associati alla ossidazione del LDL, diene coniugati e idrossiacidi grassi) si riduce in maniera lineare al variare del contenuto di polifenoli.

L'ossidazione del LDL conduce ad un cambiamento strutturale nelle lipoproteine e questo ne determina un miglior ingresso nel sistema monocito-macrofagico della parete arteriosa ed una accelerazione del processo aterosclerotico.

Il cambiamento conformazionale del LDL colesterolo ossidato, misurato in vivo, è stato correlato con un alto rischio di di ischemia cardiaca acuta, sia in pazienti con cardiopatia ischemica, che nella popolazione generale, ma non si conosce ancora la modificazione di rischio attribuibile alla riduzione di 1 U/l di questo parametro.

RILEVANZA PER LA PRATICA QUOTIDIANA E COMMENTO DEL REVISORE

Lo studio ha sicuramente una buona rilevanza scientifica, sia per la metodologia adottata ed il buon livello qualitativo, che per l'importanza delle conclusioni cui giunge.

Per il Medico di Medicina Generale è importante conoscere questa evidenza scientifica su cui basare raccomandazioni e counselling sul consumo di olio di oliva extravergine al fine di ottenere benefici rispetto alla protezione cardiovascolare.

La prevenzione, primaria e secondaria, basata su stili di vita corretti e modificazioni di abitudini alimentari è uno dei compiti più specifici ed impegnativi per il MMG, ma è anche il settore in cui è presente, da parte degli stessi medici, un diffuso senso di impotenza e di scarsa utilità.

In questo contesto è sicuramente necessario selezionare, tra gli interventi, quelli dotati di maggiori prove di efficacia e preparare approccio e informazioni in maniera dettagliata ed al tempo stesso semplice e facile da capire per il paziente.

L'importanza del richiamo alla cessazione del fumo, la attività fisica aerobica regolare, la riduzione, anche non rilevante, del BMI, sono alcuni degli interventi di counseling con maggiori evidenze a sostegno.

Anche la raccomandazione di un'assunzione regolare di 25 ml. giornalieri di olio di oliva extravergine, associata alla eliminazione di altri grassi di condimento e la riduzione, ove presente, di una eccessiva assunzione di carboidrati (in particolare semplici) costituisce un intervento consigliabile, scientificamente fondato, in particolare nei soggetti ad alto rischio cardiovascolare.

IN conclusione questo studio dimostra che l'olio di oliva svolge un effetto legato non solo agli acidi grassi monoinsaturi. Il contenuto in polifenoli di un olio di oliva conduce a benefici aggiuntivi sul colesterolo HDL e sulla riduzione del danno ossidativo.