



# Malattie dell'adulto: fibre e fitocomposti

Nicoletta Pellegrini & Furio Brighenti  
Dip. Sanità Pubblica  
Università degli Studi di Parma



## Definizione - 1953 / 72

“Dietary fibre are the remnant of plant components that are resistant to hydrolysis by human alimentary enzymes”.

Hipsley EH, *BMJ*, 1953, (2):420-22;

Burkitt et al. *Lancet*, 1972, 1408-12;

Trowell HC, *Lancet*, 1972, 503.



## Definizione - 2001

“Dietary fibre is the edible parts of plants or analogues carbohydrates that are resistant to digestion and absorption in the human small intestine with complete or partial fermentation in the large intestine. Dietary fibre includes polysaccharides, oligosaccharides, lignin, and associated plant substances.

Dietary fibres promote beneficial physiological effects including laxation, and/or blood cholesterol attenuation, and/or blood glucose attenuation”.

Report of the Dietary Fiber Definition Committee of the American Association of Cereal Chemists. *Cereal Food World* 2001, 46 (3): 112-129

# Componenti della fibra alimentare

## POLISACCARIDI NON-AMIDACEI

- cellulosa
- emicellulose
  - arabinoxilani
  - arabinogalattani
- $\beta$ -glucani
- gomme
- mucillagini
- pectine

## OLIGOSACCARIDI RESISTENTI

- polifrufruttani
  - inulina
  - fruttooligosaccaridi
- galattooligosaccaridi
- oligosaccaridi dei legumi
  - raffinoso
  - stachioso
  - verbascoso

## CARBOIDRATI-ANALOGHI

- destrine non-digeribili
- maltodestrine resistenti
  - destrine resistenti di patata
- amido non-digeribile (resistente)
  - RS1, RS2, RS3, RS4
- composti di sintesi
  - polidestrosio
  - metil-cellulosa
  - xantani

## SOSTANZE NON GLUCIDICHE

- polifenoli
  - flavonoidi, tannini, lignani ecc
  - lignina
- fitati
- fitosteroli
- glucosinolati ecc.
- cutina, suberina, saponine

# Tumore al colon-retto: effetto della fibra?

- Dal 1970 numerosi studi caso-controllo hanno esplorato il ruolo della fibra nella prevenzione del tumore al colon-retto suggerendo un ridotto rischio con alti intake di fibra.
- Meta-analisi di 13 studi caso-controllo su 5287 casi e 10470 controlli ha dimostrato che l'intake di alimenti ricchi di fibra è inversamente correlato al rischio di tumore sia al colon che al retto (riduzione del 31% degli eventi nella popolazione americana tramite un incremento medio dell'intake di fibra da alimenti di circa 13 g/d, corrispondente a un incremento del 70%).

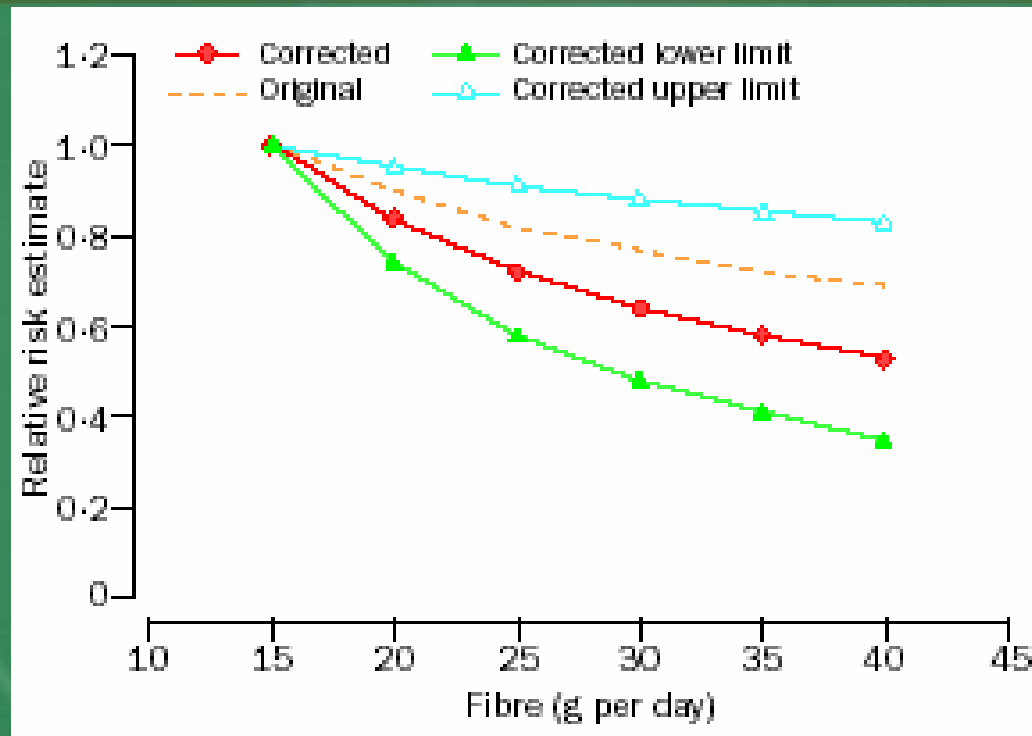
[Howe et al. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84, 1887-96]

'Dietary fibre from food is associated with protection from colorectal cancer': hazard ratios by quintile of fibre intake in EPIC (*Lancet 2003: 361, 1496-1501*)

|                               | Quintile |                  |                  |                  |                  | Hazard ratio (95% CI)<br>for each quintile increase | p     |
|-------------------------------|----------|------------------|------------------|------------------|------------------|---|-------|
|                               | 1        | 2                | 3                | 4                | 5                |   |       |
| <b>Colorectal cancers</b>     |          |                  |                  |                  |                  |   |       |
| Number                        | 237      | 234              | 200              | 200              | 194              | ..  |       |
| Hazard ratio (95% CI)         | 1.00     | 0.94 (0.78-1.13) | 0.77 (0.63-0.95) | 0.76 (0.61-0.95) | 0.75 (0.59-0.95) | 0.923 (0.873-0.976)                                 | 0.005 |
| <b>Colon cancers</b>          |          |                  |                  |                  |                  |   |       |
| Number                        | 156      | 158              | 131              | 130              | 131              | ..  |       |
| Hazard ratio (95% CI)         | 1.00     | 0.95 (0.75-1.19) | 0.75 (0.58-0.96) | 0.71 (0.55-0.94) | 0.72 (0.54-0.97) | 0.908 (0.848-0.972)                                 | 0.006 |
| Left colon cancer<br>(n=286)  | 1.00     | 0.66 (0.46-0.93) | 0.55 (0.37-0.80) | 0.51 (0.34-0.77) | 0.65 (0.43-0.99) | 0.891 (0.804-0.989)                                 | 0.030 |
| Right colon cancer<br>(n=287) | 1.00     | 1.21 (0.84-1.71) | 0.93 (0.63-1.37) | 0.89 (0.59-1.35) | 0.73 (0.46-1.19) | 0.911 (0.819-1.013)                                 | 0.087 |
| <b>Rectal cancers</b>         |          |                  |                  |                  |                  |   |       |
| Number                        | 81       | 76               | 69               | 70               | 63               | ..  |       |
| Hazard ratio (95% CI)         | 1.00     | 0.92 (0.66-1.27) | 0.83 (0.59-1.18) | 0.85 (0.59-1.24) | 0.80 (0.53-1.22) | 0.952 (0.864-1.048)                                 | 0.319 |

Partecipanti allo studio: 519978 soggetti tra 25 e 70 anni provenienti da 10 paesi europei e da 22 centri.

'Dietary fibre from food is associated with protection from colorectal cancer': hazard ratios by quintile of fibre intake in EPIC, (*Lancet 2003: 361, 1496-1501*)



“In populations with low average intake of dietary fibre, an approximate doubling of total fibre intake from foods could reduce the risk of colorectal cancer by 40%.”

# 'Dietary fibre and colorectal adenoma in a colorectal cancer early detection programme' (*Lancet 2003; 361: 1491–95*)

|  | Quintiles of fibre intake (number of controls) |                  |                  |                  |                  | P <sub>trend</sub> |
|--|--|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
|  | 1 (n=6793)                                     | 2 (n=6795)       | 3 (n=6795)       | 4 (n=6794)       | 5 (n=6794)       |                    |
| <b>All colorectal adenoma</b>              |  |                  |                  |                  |                  |                    |
| Cases                                      | 825  | 739              | 709              | 681              | 637              |                    |
| Base model odds ratio (95% CI)*            | 1.00   | 0.79 (0.71–0.89) | 0.70 (0.62–0.78) | 0.59 (0.53–0.67) | 0.47 (0.40–0.54) | <0.0001            |
| Multivariate-adjusted odds ratio (95% CI)† | 1.00   | 0.91 (0.81–1.01) | 0.85 (0.76–0.96) | 0.79 (0.69–0.90) | 0.73 (0.62–0.86) | 0.002              |
| <b>Colon adenoma‡</b>                      |  |                  |                  |                  |                  |                    |
| Cases                                      | 554  | 498              | 468              | 446              | 412              |                    |
| Base model odds ratio (95% CI)*            | 1.00   | 0.80 (0.70–0.91) | 0.69 (0.60–0.79) | 0.59 (0.50–0.68) | 0.45 (0.38–0.54) | <0.0001            |
| Multivariate-adjusted odds ratio (95% CI)† | 1.00   | 0.91 (0.80–1.04) | 0.84 (0.73–0.97) | 0.77 (0.66–0.90) | 0.70 (0.58–0.85) | 0.0006             |
| <b>Rectal adenoma</b>                      |  |                  |                  |                  |                  |                    |
| Cases                                      | 144  | 132              | 133              | 127              | 123              |                    |
| Base model odds ratio (95% CI)*            | 1.00   | 0.83 (0.65–1.06) | 0.78 (0.61–1.01) | 0.69 (0.52–0.90) | 0.59 (0.43–0.81) | 0.002              |
| Multivariate-adjusted odds ratio (95% CI)† | 1.00   | 0.94 (0.74–1.21) | 0.96 (0.74–1.26) | 0.91 (0.68–1.22) | 0.93 (0.65–1.33) | 0.97               |

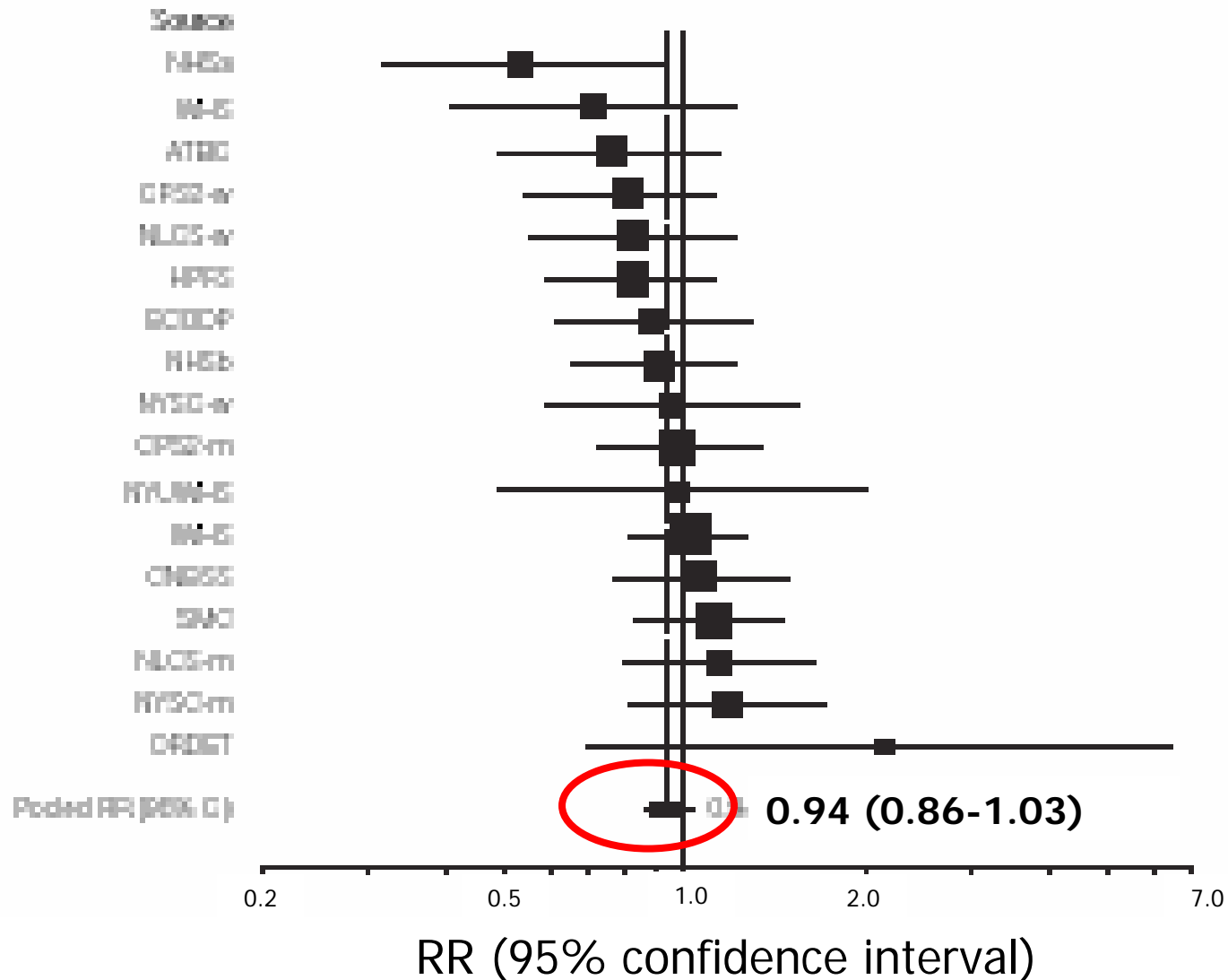
Participants in the highest quintile of fibre intake had a 27% decrease in distal adenoma risk compared with those in the lowest quintile, related to an increase in fibre intake of about 24 g/day. These reductions were similar for men (26%, 95% CI 10–40) and women (26%, 1–45).



# Tumore al colon-retto: effetto della fibra?

(Park et al. *JAMA* 2005;294, 2849-57)

**Figure 1. Study-Specific and Pooled Multivariate Relative Risks (RR) of Colorectal Cancer Comparing the Highest vs the Lowest Quintile of Dietary Fiber Intake**



# Tumore al colon-retto: effetto della fibra?

- Tuttavia, recenti studi indicano un piccolo effetto della fibra:
- No effect on adenoma recurrence after 4 years:
  - Wheat-bran fiber supplement (13.5 g/day) (RR 0.99 [CI 0.7-1.36, p=0.93] *Alberts et al. New Engl J Med 2000: 342, 1156-62*);
  - Diet low in fat, high in fiber (18 g/1000 kcal) and in fruit and vegs (RR 1.0 [CI 0.9-1.12] *Schatzkin et al. New Engl J Med 2000: 342, 1149-55*).

# *NSP e prevenzione del tumore (colon-retto): possibili meccanismi*

NSP

## **MECCANISMI DIRETTI**

- diluizione del contenuto fecale*
- riduzione del tempo di transito intestinale*

## **MECCANISMI INDIRECTI**

- produzione di acidi grassi a corta catena*

Tumore al colonretto

NSP=non-starch polysaccharides

# *Produzione di SCFAs: meccanismi protettivi*

## **Riduzione del pH del contenuto luminale:**

- ridotta solubilità di acidi biliari primari con minor conversione in acidi biliari secondari;
- ridotta produzione di biliari secondari per ridotta attività della 7- $\alpha$ -deidrossilasi inibita tra pH 6-6.5;
- aumentata disponibilità di  $\text{Ca}^{++}$  a legare acidi biliari liberi e acidi grassi per maggior solubilità del  $\text{CaPO}_3$ .

# *Produzione di butirrato: meccanismi protettivi*

- Riduce i processi infiammatori con riduzione dell'espressione dell'IL-6 e della COX-2<sup>1</sup>;
- Promuove la proliferazione e differenziazione dei colonociti alla base delle cripte e l'apoptosi di cellule tumorali<sup>1</sup>;
- Inibisce le istoni-deacetilasi modulando l'espressione genetica<sup>2</sup>;
- Permette l'iperacetilazione degli istoni che determinano l'apertura della struttura del DNA, facilitando l'accesso agli enzimi riparatori<sup>2</sup>;
- Aumenta l'attività e l'espressione del GSH-S-transferasi<sup>1</sup>;
- Previene lo sviluppo di aberrant crypt foci (ACF)<sup>1</sup>;
- A basse concentrazioni aumenta le funzioni di soppressore di tumori del TGF- $\beta$ <sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Scheppach and Weiler, *Curr Opin Clin Nutr Met Care* 2004,7:563-7; <sup>2</sup>Smith, *Carcinogenesis* 1986,7:423-9; <sup>3</sup>Nguyen et al, *Ann Surg* 2006,243:619-27.

# *NSP e prevenzione del tumore (colon-retto): possibili meccanismi*

NSP

## **MECCANISMI DIRETTI**

- diluizione del contenuto fecale*
- riduzione del tempo di transito intestinale*

## **MECCANISMI INDIRECTI**

- produzione di acidi grassi a corta catena*
- modulazione della microflora intestinale (effetto prebiotico)*

Tumore al colonretto

NSP=non-starch polysaccharides

# Caratteristiche di un prebiotico

- Sostanze non digeribili in grado di stimolare selettivamente microrganismi positivi per la salute dell'ospite. Principalmente oligosaccaridi (naturali o di sintesi) (**Gibson & Roberfroid 1995**).
- **sicurezza**
  - GRAS (generally recognized as safe)
- **sopravvivenza**
  - resistente all'acidità gastrica
  - resistente alle glicosidasi intestinali e pancreatiche
- **azione**
  - fermentescibilità
  - stimolazione selettiva della crescita di microrganismi positivi (bifidi, lattici)
  - produzione di acidi organici (SCFA, lattato, intermedi)

# Effetto prebiotico

## PROBIOTICS

### Prebiotic carbohydrates modify the mucosa associated microflora of the human large bowel

S J Langlands, M J Hopkins, N Coleman, J H Cummings

*Gut* 2004;53:1610–1616. doi: 10.1136/gut.2003.037580

**Results:** In vitro prebiotics increased surface counts of bifidobacteria from 6.6 to 7.3 log<sub>10</sub> colony forming units (CFU) per slide ( $p < 0.0006$ ) with no significant changes in planktonic bacteria. In the feeding study, prebiotics increased mucosal bifidobacteria (log CFU/g mucosa (SEM)) in both the proximal (control 5.3 (0.4) v prebiotic 6.3 (0.3)) ( $p = 0.059$ ) and distal (control 5.2 (0.3) v prebiotic 6.4 (0.3)) colon ( $p = 0.01$ ). Lactobacilli were also increased (3.0 (0.1) v 3.7 (0.2) ( $p = 0.02$ ) in the proximal and 3.1 (0.1) v 3.6 (0.2) ( $p = 0.04$ ) in the distal colon, respectively). There were significantly more eubacteria in fed subjects but no changes in total anaerobes clostridia, bacteroides, or coliforms, nor in proliferation indices.

**Conclusion:** Prebiotic carbohydrates can change the composition of the mucosa associated flora significantly.



# *Fitocomposti e prevenzione del tumore (colon-retto): possibili meccanismi*

Fito  
composti

- modulazione degli  
enzimi detossificanti*
- attività  
antinfiammatoria*
- modulazione  
dell'espressione  
genica*
- riduzione delle  
aberrant crypt foci*
- attività antiossidante*

Tumore al  
colonretto

# *Fitocomposti protettivi*

– *modulazione degli enzimi detossificanti*

glucosinolati (isotiocianati, indoli) e flavonoidi (naringenina)

– *attività antinfiammatoria*

flavonoidi (quercetina)

– *modulazione dell'espressione genica*

glucosinolati (isotiocianati, indoli), flavonoidi (genisteina e lignani), fitati e fitosteroli ( $\beta$ -sitosterolo e campesterolo)

– *riduzione delle aberrant crypt foci*

lignani (enterodiolo e enterolattone)

– *attività antiossidante*

flavonoidi (acidi fenolici)  
fitati

- Controverse sono ancora le evidenze epidemiologiche sul ruolo protettivo della fibra nel tumore al colon-retto;
- Da studi in vitro e in animali da esperimento sta emergendo anche un ruolo protettivo di sostanze associate alle piante;
- Studi nell'uomo sono necessari per confermare i meccanismi emersi negli studi in vitro.



Grazie per la vostra  
attenzione

Dr Nicoletta Pellegrini

Via Volturmo, 39 - 43100 Italy

Tel.: +39 0521 903907, FAX: +39 0521  
903832

[nicoletta.pellegrini@unipr.it](mailto:nicoletta.pellegrini@unipr.it)