

9. Giugno

Xilitolo: dati cardiovascolari amari per un dolcificante di successo

*Rosalina, Rosalina
a me piaci grassottina
ma quando è sera
ti sento masticare
quando è sera
sera t'ammazzi con i bignè.
Fabio Concato
Rosalina, 1984*

Per molti anni la comunità scientifica e la popolazione generale erano convinte che i **dolcificanti artificiali fossero benefici** perché riducevano l'assunzione eccessiva di zucchero, e quindi le calorie ingerite, in particolare dalle bevande analcoliche, riducendo così l'aumento di peso e, come implicitamente sostenuto, il **rischio cardiovascolare**.

Una recente dichiarazione dell'OMS pubblicata nel maggio 2023 **sconsiglia l'uso** di **dolcificanti non zuccherini (NSS)** per controllare il peso corporeo o ridurre il rischio di malattie non trasmissibili.

Il rapporto suggerisce che **"potrebbero esserci potenziali effetti indesiderati derivanti dall'uso a lungo termine degli NSS, come un aumento del rischio di diabete di tipo 2, malattie cardiovascolari e mortalità negli adulti"** e fa riferimento a una recente revisione sistematica.

La raccomandazione non si applica tuttavia agli zuccheri ipocalorici e agli **alcoli di zucchero (polioli)**, che sono derivati dello zucchero contenenti calorie e pertanto non sono considerati NSS.

Questi polioli, carboidrati idrogenati, cioè alcoli di zucchero, includono sorbitolo, **xilitolo**, **lattitolo**, **mannitolo**, **eritritolo** e **maltitolo** e hanno una varietà di nomi (dolcificanti sfusi, sostitutivi dello zucchero, a volte anche (ed erroneamente) chiamati 'dolcificanti senza zucchero'.), e sono spesso definiti **"naturali"** e implicitamente innocui risp. benefiche, perché possono essere estratte da bacche, avena, betulla, bagassa di canna da zucchero e buccia di mais.

Nello specifico, la dolcezza dello **xilitolo** è simile al saccarosio ma le calorie per grammo sono inferiori (2,4 kcal/g o 9 kJ/g contro 4 kcal/g o 17 kJ/g per gli zuccheri tipici) e la FDA li riconosce come sicuri (GRAS', che significa 'generalmente riconosciuto come sicuro). Nell'UE lo **xilitolo** è anche chiamato **E967** ed è approvato anche come additivo alimentare.

È noto che lo xilitolo viene prodotto per via endogena, ma oggi viene ingerito sempre più in una quantità **1000 volte superiore** rispetto alla produzione endogena con una breve emivita plasmatica e i livelli di picco plasmatico si verificano **dopo 30 minuti**, con una rapida clearance/metabolismo di **80 %** dal fegato entro poche ore.

Il mercato dello xilitolo è in rapida crescita e ha raggiunto i 701,3 milioni di dollari nel 2023.4 Si prevede una crescita annua superiore al 4%, perché è considerato "naturale" e perché l'elenco degli effetti positivi segnalati è lungo: la **Finlandia** ha addirittura proclamato "La settimana dello xilitolo" no. 6 nel 2024' per la salute orale e raccomanda un'assunzione di 5-10 g al giorno.



I meccanismi proposti includono la protezione dei denti (pH, microbioma orale); meno infezioni respiratorie come riniti, sinusiti e otiti; contenuto del microbioma orale e intestinale modificato positivamente, ad esempio con una maggiore produzione (benefica) di butirato come acido grasso benefico a catena corta ; l'indice glicemico/produzione di insulina è inferiore rispetto al saccarosio, a causa dell'aumento più lento del glucosio plasmatico; e un aumento della sazietà può essere utile per perdere peso.

È interessante notare che lo xilitolo può influenzare la glicosilazione non enzimatica. La resistenza ossea aumenta e la permeabilità cutanea diminuisce, la produzione di collagene cutaneo aumenta e lo xilitolo viene, non inaspettatamente, utilizzato nell'industria cosmetica.

Fino a 20 g sono ben tollerati; dosi più elevate porteranno a un maggiore gonfiore e feci molli, l'effetto collaterale dose-limitante finora più rilevante, ma innocuo e noto.

Per tutti questi motivi non sorprende che l'uso dello xilitolo sia costantemente in aumento e sostenuto.

A titolo di cautela, l'uso a lungo termine e ad alte dosi **non è stato studiato**.

Le differenze tra le specie possono essere enormi, poiché lo xilitolo nei cani può causare ipoglicemia iperinsulinemica pericolosa per la vita e malattie del fegato. L'assorbimento intestinale differisce specie-specificamente e i topi non assorbono quasi nulla (un fatto rilevante per la metodologia di questo articolo). Studi molto recenti sugli esseri umani mostrano che la **carezza di transaldolasi** può causare un drammatico accumulo di alcoli nel sangue (nel caso dell'eritrite, diverse centinaia di volte!) e può causare il cancro al fegato.



Per tutte queste ragioni, il lavoro del Dipartimento di Scienze Cardiovascolari e Metaboliche, Lerner Research Institute, Cleveland Clinic, del team di **Stanley Hazen**

Witkowski M et al
**Xylitol is prothrombotic and
associated with cardiovascular risk.**
Eur Heart J. 2024 Jun 6:ehae244..

Publicato questa settimana costituisce un segnale d'allarme importante, tempestivo e serio, perché mostra in modo elegante complicazioni cardiovascolari rilevanti e allarmanti associate allo xilitolo endogeno ed esogeno, vale a dire gli eventi **avversi cardiovascolari maggiori (MACE)**; dimostrato per la prima volta in **due coorti di pazienti indipendenti**, ampie e accuratamente studiate (coorte di scoperta e derivazione) con l'uso della **metabolomica e del metodo LC-MS/MS con diluizione di isotopi stabili**.

Gli endpoint a 3 anni MACE e ictus erano statisticamente significativi e clinicamente rilevanti, positivamente associati a livelli di xilitolo a digiuno più elevati. Quindi, gli autori hanno continuato a dimostrare che lo xilitolo ha aumentato la reattività piastrinica *in vitro* ed *ex vivo* alla classica aggregazione a basso dosaggio con adenosina difosfato (ADP), peptide di attivazione del recettore della trombina (TRAP) e collagene.

Inoltre, utilizzando la *citometria a flusso* dopo l'aggiunta di xilitolo è stata osservata una maggiore adesione sotto flusso, un'aumentata attivazione di *GPIIb/IIIa* e l'espressione di *p-selectina*. Oltre a ciò, sono stati dimostrati un aumento della mobilizzazione del calcio, un aumento degli *aggregati piastrine-leucociti* e *tempi di occlusione ridotti nel modello di trombosi carotidea del topo*.

Infine, 10 volontari umani hanno mostrato dopo un'assunzione orale di **30 g di xilitolo** (come di solito ingerito da una porzione di bibita con il dolcificante artificiale) una reattività piastrinica chiaramente aumentata già 30 minuti dopo, suggerendo fortemente una causalità.

Nel complesso, i dati inviano un segnale di allarme sul fatto che lo xilitolo può avere effetti protrombotici mediati dall'attivazione piastrinica e può far precipitare malattie cardiovascolari cliniche (preesistenti?), come dimostrato da questo tempo di osservazione di 3 anni; un effetto forse simile è indotto anche da altri alcoli di zucchero come l'eritritolo, come è stato dimostrato in modo convincente dallo stesso gruppo in precedenza.

Sfortunatamente, questi zuccheri sono infatti frequentemente utilizzati nel gruppo di pazienti a rischio di obesità e diabete.

[Lo studio solleva molte domande meccanicistiche per ulteriori analisi interessanti.](#)

L'effetto osservato è mediato dai recettori?

Il fatto che più agonisti mostrino un pattern potenziato simile con lo xilitolo rende questo un po' meno probabile.

L'aspirina o i blocchi specifici dei recettori P2Y12, GPIIb/IIIa, GPIb/IX, GPVI, PAR-1, Clec, ecc., da soli o in combinazione, possono ridurre/inibire gli effetti?

Il profilo di glicosilazione potrebbe fornire risposte interessanti: i recettori Pplatelet, in particolare **GPIbalfa, sono fortemente glicosilati.**

È noto che lo **xilitolo** e gli alcoli zuccherini influenzano la glicosilazione enzimatica e non enzimatica, come è stato dimostrato con il collagene e sembra probabile che ciò accada anche con i recettori delle glicoproteine piastriniche e con i loro ligandi (fattore di von Willebrand, fibrinogeno, collagene, ecc.), con rilevanti conseguenze funzionali.

Tipici modelli di glicosilazione e deglicosilazione sono stati mostrati in precedenza, ad esempio con GPIb (isolato) con importanti conseguenze struttura/funzione del GPIbalfa collassato e della funzione piastrinica alterata.

La glicosilazione modificata può influenzare la clearance piastrinica e aumentarne la produzione, determinando una popolazione piastrinica più giovane e iperreattiva. È noto che la glicosilazione tipicamente alterata del fattore di von Willebrand altera l'affinità e la funzione del recettore-ligando.

Poiché gli effetti osservati possono apparire rapidamente dopo sfide esogene, potrebbe esserci un effetto diretto sulla membrana e sulla carica che è operativo, ad esempio mediante l'aggancio molecolare, e potrebbe quindi portare direttamente all'affinità del recettore e ai cambiamenti funzionali?

È interessante notare che sembra essere così; infatti, è stato dimostrato che lo xilitolo si lega spontaneamente alle proteine, induce cambiamenti conformazionali e altera la funzione, come ben dimostrato nel caso della carbossipeptidasi A con attività enzimatica alterata (aumento di V_{max}) indotta dal legame spontaneo dello xilitolo. Il legame tipico si è verificato ai residui di triptofano.

Gli autori non hanno osservato risposte infiammatorie o differenze sessuali. Ma che dire degli altri potenziali sottogruppi a rischio, ad esempio:

i pazienti con bassa attività della transaldolasi che sono poi esposti a livelli molto elevati di alcoli zuccherini a causa del metabolismo/eliminazione individualmente più lenti?

Sono più soggetti a un particolare rischio cardiaco come è stato dimostrato per i pazienti con malattie epatiche?

Lo **xilitolo** viene metabolizzato/ossidato principalmente nel fegato e sono presenti numerosi metaboliti attivi tra cui la forma fosforilata D- xilulosio-5-fosfato, che può influenzare il trasporto nucleare e attivare la proteina fosfatasi 2A.

In sintesi: i dati salienti

Negli studi iniziali di metabolomica non mirati (coorte di scoperta) e nei successivi studi di cromatografia liquida e spettrometria di massa tandem con diluizione isotopica stabile (coorte di validazione), i livelli di **xilitolo** a digiuno sono associati a eventi **cardiovascolari avversi maggiori incidenti (MACE)**.

Utilizzando sangue intero umano, plasma ricco di piastrine e piastrine lavate, lo **xilitolo** migliora molteplici indici di **reattività piastrinica** *in vitro*.

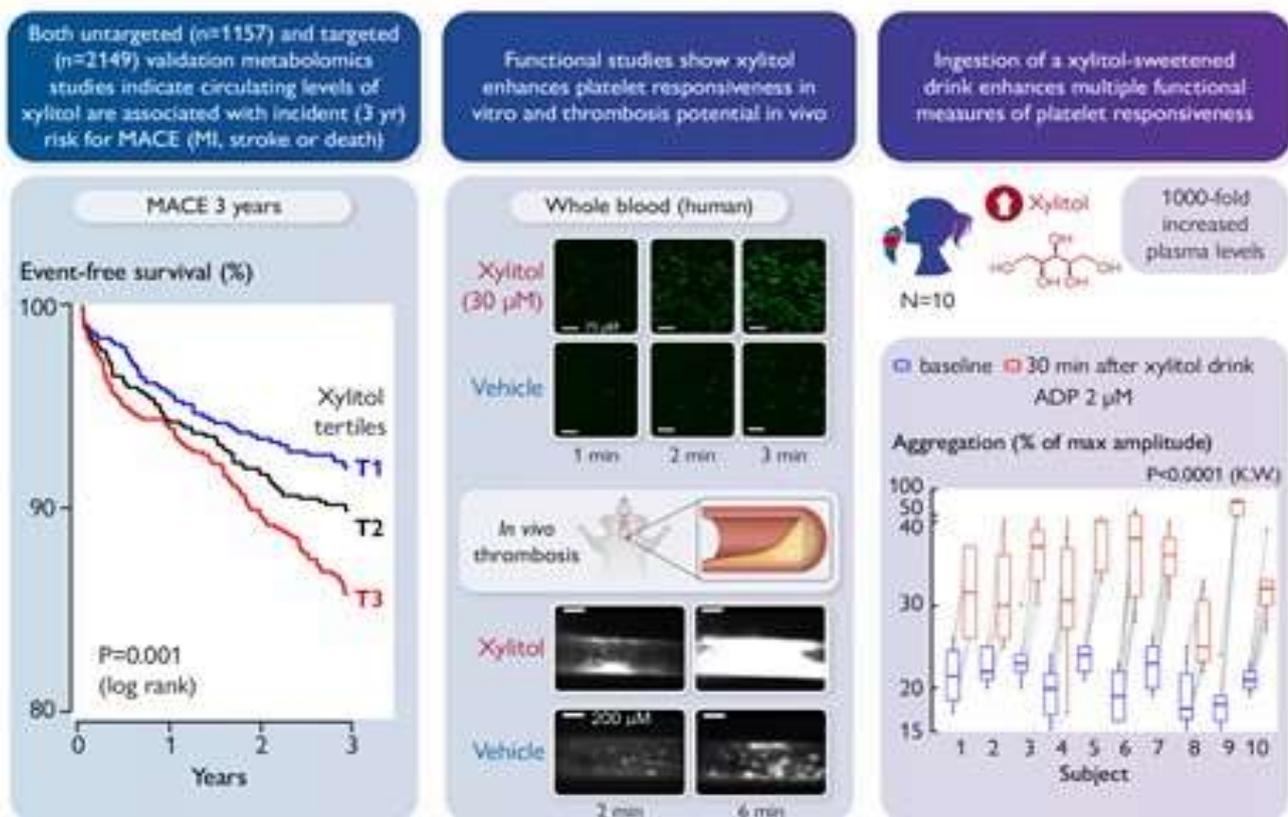
Lo **xilitolo** aumenta la formazione di trombosi in un modello di lesione arteriosa murina *in vivo*.

Negli studi di intervento sull'uomo, quando i soggetti hanno ingerito una tipica quantità alimentare di **xilitolo** in un alimento zuccherato artificialmente, molteplici misure funzionali della reattività piastrinica sono risultate significativamente aumentate.

Lo **xilitolo** è di fatto clinicamente associato al rischio di eventi cardiovascolari, sia meccanicamente collegato a una maggiore reattività piastrinica e al potenziale trombotico *in vivo*.

In conclusione

I dati e una miriade di domande richiedono collettivamente uno sguardo più attento da parte delle autorità e dei ricercatori sugli edulcoranti a base di zucchero e alcol come rischio cardiovascolare. Studi di conferma, analisi di esposizione più lunghe e chiarimenti sui meccanismi dovranno confermare questi cieli non così limpidi per l'uso diffuso degli alcoli di zucchero.



MARCELLINO

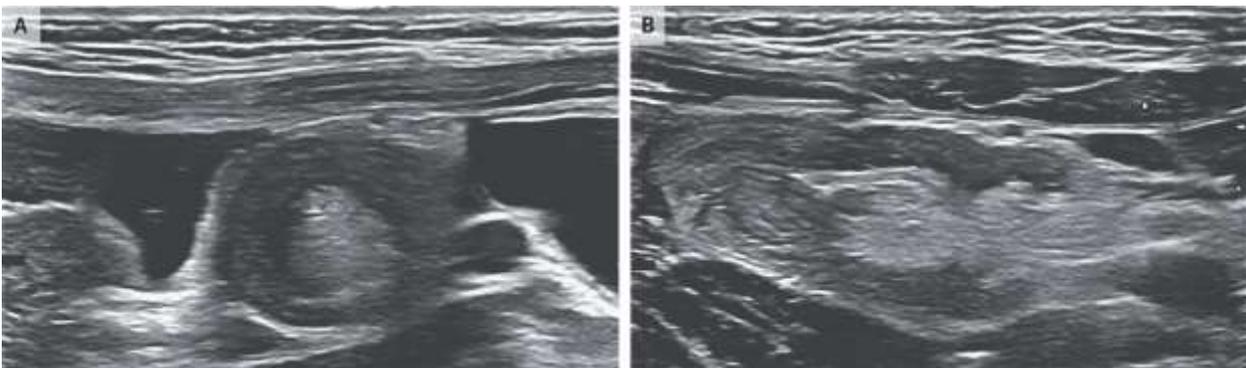
Marcellino, 3 anni nato prematuro è stato portato al pronto soccorso con un'anamnesi di dolore addominale intermittente, nausea e vomito da 1 giorno.

Non aveva avuto feci sanguinolente né contatti con persone note per essere malate. I suoi segni vitali erano normali.

Un esame addominale evidenziava rumori intestinali ipoattivi e dolorabilità nel quadrante inferiore destro.

L'ecografia dell'addome inferiore destro ha mostrato una lesione bersaglio che misurava 1,7 x 1,4 cm (pannello A).

Una vista longitudinale della stessa lesione mostrava un segmento di 2,4 cm dell'intestino tenue che si incastrava su se stesso - un reperto noto come "segno della manica" (pannello B)



Che diagnosi è stata fatta ?

(a domani commento e diagnosi)