

# **Steroli vegetali, colesterolemia, rischio cardiovascolare e salute dell'uomo**



NUTRITION FOUNDATION  
OF ITALY



# Steroli vegetali, colesterolemia, rischio cardiovascolare e salute dell'uomo

Alberto Corsini<sup>a</sup>, Enzo Manzato<sup>b</sup>, Franca Marangoni<sup>c</sup>,  
Walter Marrocco<sup>d</sup>, Daniela Martini<sup>e</sup>, Gerardo Medea<sup>f</sup>,  
Andrea Poli<sup>g</sup>, Roberto Stella<sup>g\*</sup>, Francesco Visioli<sup>h</sup>.

*\* Durante la preparazione di questo documento è scomparso Roberto Stella,  
che ricordiamo con affetto e rimpianto come medico e come amico.*

---

<sup>a</sup>Dipartimento di Farmacologia e Scienze Biomolecolari, Università degli Studi di Milano e IRCCS MultiMedica, Milano

<sup>b</sup>Dipartimento di Medicina (DIMED), Divisione Geriatrica, Università di Padova; SISA – Società Italiana per lo Studio della Aterosclerosi

<sup>c</sup>NFI - Nutrition Foundation of Italy, Milano

<sup>d</sup>FIMMG, Federazione Italiana Medici di Medicina Generale; SIMPeSV – Società Italiana di Medicina di Prevenzione e degli Stili di Vita

<sup>e</sup>Dipartimento di Scienze per gli Alimenti, la Nutrizione e l'Ambiente, Università degli Studi di Milano

<sup>f</sup>SIMG – Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie

<sup>g</sup>SNaMID – Società Nazionale Medica Interdisciplinare Cure primarie

<sup>h</sup>Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Padova, Italy; IMDEA-Food, Madrid

---

Questo fascicolo riprende i contenuti principali dell'articolo:

*Poli A et al. Phytosterols, Cholesterol Control, and Cardiovascular Disease. Nutrients 2021;13:2810.*

Realizzato con il contributo incondizionato di Danone S.p.A.

Lo sponsor non ha partecipato in alcun modo all'elaborazione preliminare, alla stesura e alla revisione finale di questo documento.

## INDICE

<b>Executive Summary</b> .....	6
<b>Introduzione: steroli vegetali, cosa sono e dove si trovano in natura</b> .....	9
<b>Destino ed effetti metabolici degli steroli vegetali nell'organismo umano</b> .....	10
<b>Effetti specifici sull'assorbimento intestinale del colesterolo e sul profilo lipidemico e lipoproteico</b> .....	14
<b>Le indicazioni delle linee guida sull'impiego degli steroli vegetali in prevenzione cardiovascolare</b> .....	17
<b>Come identificare il candidato ottimale all'uso degli alimenti funzionali arricchiti con steroli vegetali</b> .....	18
<b>Variabilità della risposta individuale alla supplementazione con steroli vegetali</b> .....	21
<b>Effetti funzionali su parametri metabolici non lipidici e sui vasi arteriosi</b> .....	21
<b>Inibizione dell'assorbimento vs inibizione della sintesi del colesterolo</b> .....	22
<b>Variabili che condizionano l'efficacia di una supplementazione con steroli vegetali</b> .....	23
<b>Effetti collaterali del trattamento con dosaggi ipocolesterolemizzanti degli steroli vegetali</b> .....	25
<b>Impiego degli steroli vegetali in aggiunta ad altri integratori e a farmaci</b> .....	26
<b>Barriere all'uso degli alimenti funzionali arricchiti in steroli vegetali da parte dei pazienti</b> .....	28
<b>Alcune raccomandazioni pratiche</b> .....	29
<b>Aspetti normativo regolatori</b> .....	30
<b>Bibliografia</b> .....	31

## EXECUTIVE SUMMARY

- ✓ Gli steroli vegetali o fitosteroli sono composti liposolubili con una struttura molecolare molto simile a quella del colesterolo, naturalmente presenti, in concentrazioni variabili, negli alimenti di origine vegetale. Si stima che una dieta di tipo occidentale ne apporti in media 200-400 mg al giorno.
- ✓ A dosi nettamente più elevate, pari a 1,5-2,4 g al giorno (che possono essere raggiunte solamente impiegando alimenti arricchiti o integratori), i fitosteroli riducono del 7-10% i livelli della colesterolemia legata alle LDL; la riduzione prevista è del 10-12,5% per livelli di assunzione compresi tra 2,5 e 3 g al giorno. Per apporti ancora superiori, dell'ordine di 3 g al giorno o più, questo effetto tende a raggiungere un *plateau*.
- ✓ L'effetto ipocolesterolemizzante degli steroli vegetali, che si manifesta compiutamente dopo un periodo di assunzione di circa 3 settimane, è massimo quando vengono assunti durante i pasti principali; si riduce invece (fino ad un terzo) se l'assunzione avviene a stomaco vuoto o, per esempio, dopo una piccola colazione. L'efficacia dei fitosteroli dipende strettamente da un'assunzione quotidiana regolare: 2-3 settimane dopo la sospensione della supplementazione la colesterolemia LDL ritorna infatti ai valori pre-trattamento.
- ✓ L'effetto ipocolesterolemizzante dei fitosteroli è dovuto essenzialmente alla loro capacità di ridurre l'assorbimento del colesterolo presente nell'intestino (sia alimentare e sia endogeno, di origine biliare). Competono infatti con il colesterolo per l'incorporazione, assieme agli altri lipidi alimentari, nelle micelle miste; queste micelle vengono poi assorbite dagli enterociti, attraverso una proteina trasportatrice di membrana detta NPC1L1, e forniscono i substrati per la sintesi dei chilomicroni, che mediano il trasferimento del colesterolo e degli altri lipidi alimentari al fegato.
- ✓ A differenza di quanto accade per il colesterolo, solo una piccola quota degli steroli vegetali assorbiti dall'enterocita viene tuttavia incorporata nei chilomicroni e avviata al fegato; la maggior parte di questi composti è infatti riescretata nell'intestino tramite specifici trasportatori di membrana, denominati ABCG5 e ABCG8. Le concentrazioni plasmatiche dei fitosteroli, di conseguenza, sono molto più basse di quelle del colesterolo.

- ✓ L'impiego di alimenti funzionali, o di integratori, arricchiti in steroli vegetali è di interesse in prevenzione cardiovascolare perché, come è ormai ben noto, l'ipercolesterolemia costituisce un riconosciuto fattore di rischio per lo sviluppo delle malattie coronariche. La disponibilità di questi prodotti rappresenta quindi una risorsa importante per tutti i soggetti che desiderano ridurre il proprio rischio cardiovascolare e in particolare per quei soggetti con valori della colesterolemia LDL che eccedano fino al 10% circa i valori target, secondo le indicazioni delle Linee Guida. In questi ultimi soggetti, infatti, l'uso dei fitosteroli permette di riportare la loro colesterolemia LDL entro i valori target.
- ✓ Poiché la correlazione tra la colesterolemia e il rischio cardiovascolare è continua e crescente (non esistono infatti valori al di sotto dei quali una riduzione della colesterolemia LDL non si accompagni ad un'ulteriore riduzione del rischio di eventi clinici) questi prodotti possono essere utilizzati anche da chi, pur con una colesterolemia LDL già a target, desidera ridurre ulteriormente il proprio rischio cardiovascolare.
- ✓ Questi interventi, che si collocano essenzialmente nell'ambito della prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari, possono essere condotti in sicurezza ove si consideri che l'assunzione di alimenti arricchiti in steroli vegetali, a dosaggi compresi tra 1,5 e 3 g al giorno, non è stata associata ad effetti indesiderati di alcun tipo, né ad interazioni con farmaci o alimenti. È solo importante che la loro assunzione abbia luogo nell'ambito di un'alimentazione varia ed equilibrata, ricca di frutta e verdura, specie colorata.
- ✓ L'inserimento nella dieta di alimenti arricchiti in steroli vegetali, o di integratori a base di queste molecole, può peraltro anche affiancarsi a farmaci come le statine, potenziandone l'effetto sulla colesterolemia, ed essere quindi utile anche in soggetti con quadri lipidici alterati in maniera più marcata.





## INTRODUZIONE: STEROLI VEGETALI, COSA SONO E DOVE SI TROVANO IN NATURA

Gli steroli vegetali o fitosteroli sono composti liposolubili appartenenti alla famiglia dei triterpeni, presenti praticamente in tutte le cellule vegetali e importanti per il loro ruolo di stabilizzazione delle membrane cellulari. Sono caratterizzati da una struttura tetraciclica, con una catena laterale (R) legata all'anello D, in posizione 17 (Figura 1)<sup>1</sup>. Tale struttura è molto simile a quella del colesterolo, che rappresenta invece lo sterolo di gran lunga più abbondante nelle cellule di origine animale, nelle quali svolge un ruolo strutturale analogo.

Nelle cellule vegetali sono state individuate diverse centinaia di molecole diverse di fitosteroli; i principali sono il beta-sitosterolo, il campesterolo, lo stigmasterolo, il brassicasterolo, l'avenasterolo.

Dal punto di vista della struttura chimica, si differenziano principalmente per i sostituenti in posizione C-24 della catena laterale, ma anche per i livelli di insaturazione della catena laterale e per la possibile esterificazione del gruppo idrossi-alcolico in posizione C-31. Gli steroli vegetali contengono nell'anello B un doppio legame, che è saturato nei corrispondenti stanoli; questi ultimi possono pertanto essere consi-

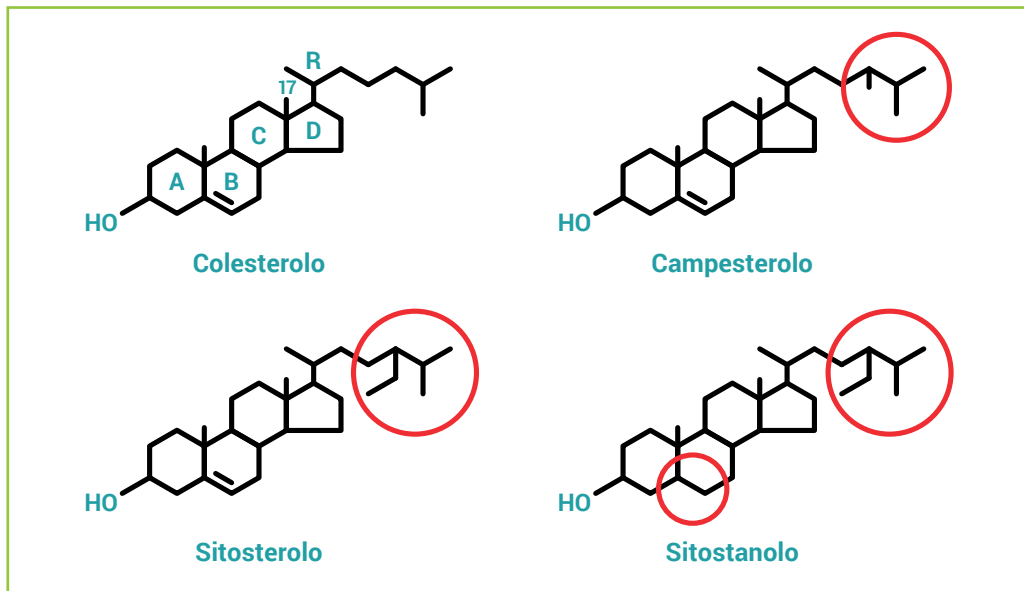


Figura 1

Struttura di colesterolo, campesterolo, sitosterolo e sitostanolo.

derati un sottogruppo dei fitosteroli, tra i quali sono infatti spesso inclusi, avendo peraltro gli stanoli effetti biologici simili a quelli dei fitosteroli.

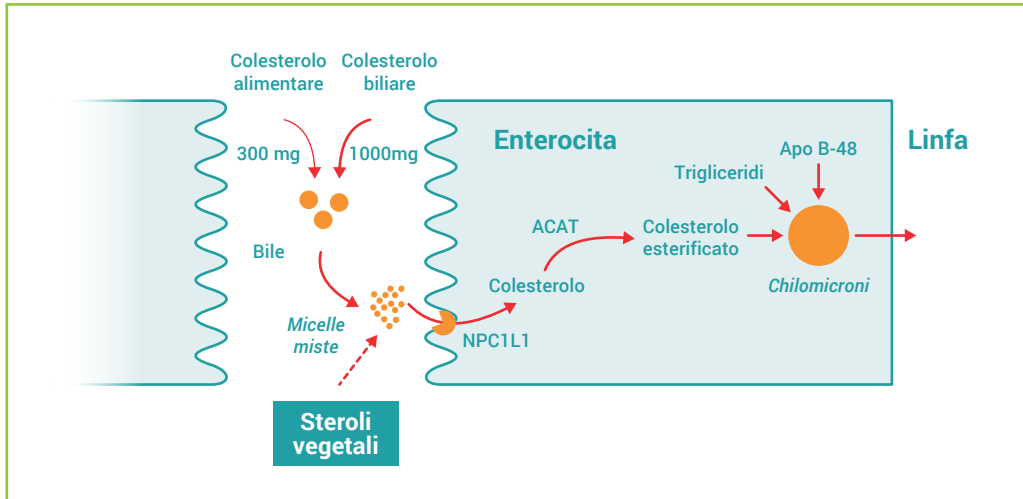
Il contenuto più alto di steroli vegetali negli alimenti è generalmente riscontrato nella frutta oleosa e nei semi oleosi; di conseguenza ne sono ricchi anche gli oli ottenuti da questi semi, che rappresentano infatti la maggior fonte di fitosteroli per molte popolazioni<sup>2,3</sup>. In particolare, l'olio di semi di colza, l'olio di germe di grano e l'olio di mais sembrano essere quelli più ricchi di fitosteroli, mentre tra le varie tipologie di frutta oleosa i contenuti maggiori sono stati rilevati nei pistacchi<sup>4</sup>.

Gli steroli vegetali sono presenti anche in legumi e cereali, mentre frutta e verdura ne contengono quantità decisamente inferiori. In generale, la concentrazione nei vegetali varia da pochi milligrammi o decine di milligrammi per 100 g di frutta e ortaggi fino a oltre 1000 mg per 100 g in alcuni oli vegetali, con un'alta variabilità dei contenuti nei diversi alimenti<sup>3</sup>.

## DESTINO ED EFFETTI METABOLICI DEGLI STEROLI VEGETALI NELL'ORGANISMO UMANO

Gli steroli vegetali, assunti con gli alimenti di origine vegetale o integratori o alimenti arricchiti, vengono assorbiti dall'intestino umano, a causa della loro spiccata lipofilia, prevalentemente dopo incorporazione nelle cosiddette "micelle miste". Queste micelle, che sono il risultato dell'emulsificazione dei grassi alimentari da parte dei sali biliari, consentono poi l'ingresso di queste molecole negli enterociti attraverso una proteina trasportatrice di membrana, denominata Niemann-Pick C1 - Like 1 (NPC1L1). NPC1L1 è situata nella parte apicale dell'enterocita, è stata ben caratterizzata e rappresenta il target molecolare dell'ezetimibe, un farmaco ad azione ipocolesterolemizzante che agisce riducendone selettivamente l'attività di trasporto<sup>5</sup>. Per meglio comprendere gli effetti dei fitosteroli sulla lipidemia è opportuno riassumere brevemente i processi metabolici cui va incontro il colesterolo nell'uomo. Il colesterolo presente nell'intestino proviene in larga parte dalla bile (che ne riversa nell'intestino circa 1.000 mg al giorno), in parte dall'alimentazione (che se non strettamente vegetariana ne apporta una quota variabile, pari a circa 300 mg al giorno in media) e in piccola parte dal colesterolo presente nelle membrane degli enterociti desquamati dalla superficie intestinale. Il colesterolo, assorbito mediante la ricordata proteina NPC1L1, è prima esterificato all'interno dell'enterocita, per intervento dell'enzima acil-coenzima A colesterolo acil-transferasi (ACAT); viene

quindi incorporato, assieme all'apolipoproteina B-48 e a una rilevante quota di trigliceridi, nei chilomicroni nascenti che per via linfatica raggiungono il circolo (Figura 2)<sup>5</sup>.



**Figura 2**

Assorbimento intestinale del colesterolo: meccanismo d'azione degli steroli vegetali<sup>5</sup>.

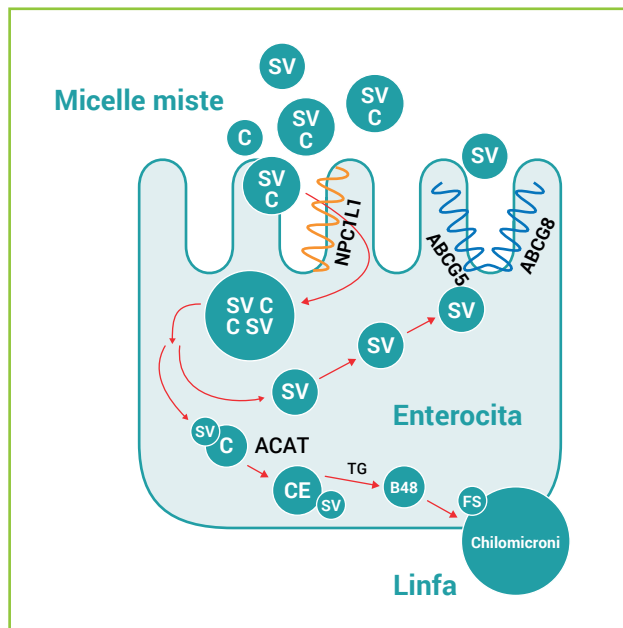
Questi chilomicroni, svuotati di larga parte dei trigliceridi per azione di enzimi ad attività lipasica (specie la lipasi lipoproteica, o LPL), generano particelle residue (remnants) che vengono internalizzate dagli epatociti, i quali utilizzano il colesterolo in esse contenuto per le proprie esigenze metaboliche e per la sintesi delle lipoproteine (VLDL) che verranno poi immesse in circolo<sup>5,6</sup>.

Gli steroli vegetali competono con il colesterolo, in questa sequenza metabolica, a vari livelli. Una quota di queste molecole, che risulta tanto maggiore quanto maggiore è la dose assunta con gli alimenti e/o da integratori o alimenti funzionali, viene incorporata nelle micelle miste, sostituendosi al colesterolo, e viene assorbita attraverso la NPC1L1. Tuttavia, solo una piccola quota dei fitosteroli assorbiti dalle micelle miste (a differenza di quanto avviene per il colesterolo) viene poi esterificato, incorporata nei chilomicroni e avviata al fegato; la maggior parte viene infatti riescreta nel lume tramite un trasportatore di efflusso, costituito da una coppia di proteine della famiglia delle ATP-binding cassette (ABC) note come ABCG5 e ABCG8<sup>6</sup>.

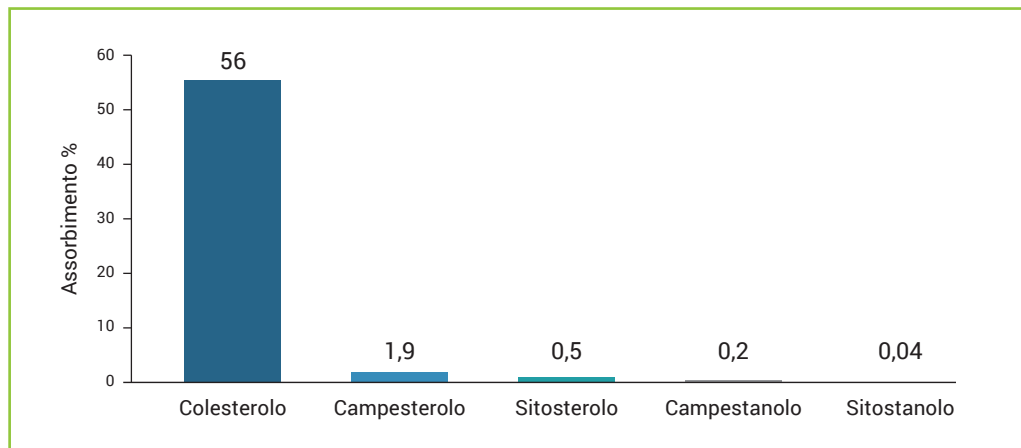
All'interno degli enterociti, i fitosteroli residui sono esterificati e incorporati nei chi-

lomicronni, dove le loro concentrazioni sono tuttavia molto più basse di quelle del colesterolo. Queste vie metaboliche sono schematizzate nella **Figura 3**<sup>7</sup>.

I chilomicroni, come si ricordava, entrano nel sistema linfatico e poi nel sangue; i fitosteroli in essi contenuti vengono quindi captati dal fegato, per essere poi rapidamente secreti nella bile attraverso i trasportatori ABCG5/G8 presenti a livello del polo biliare.

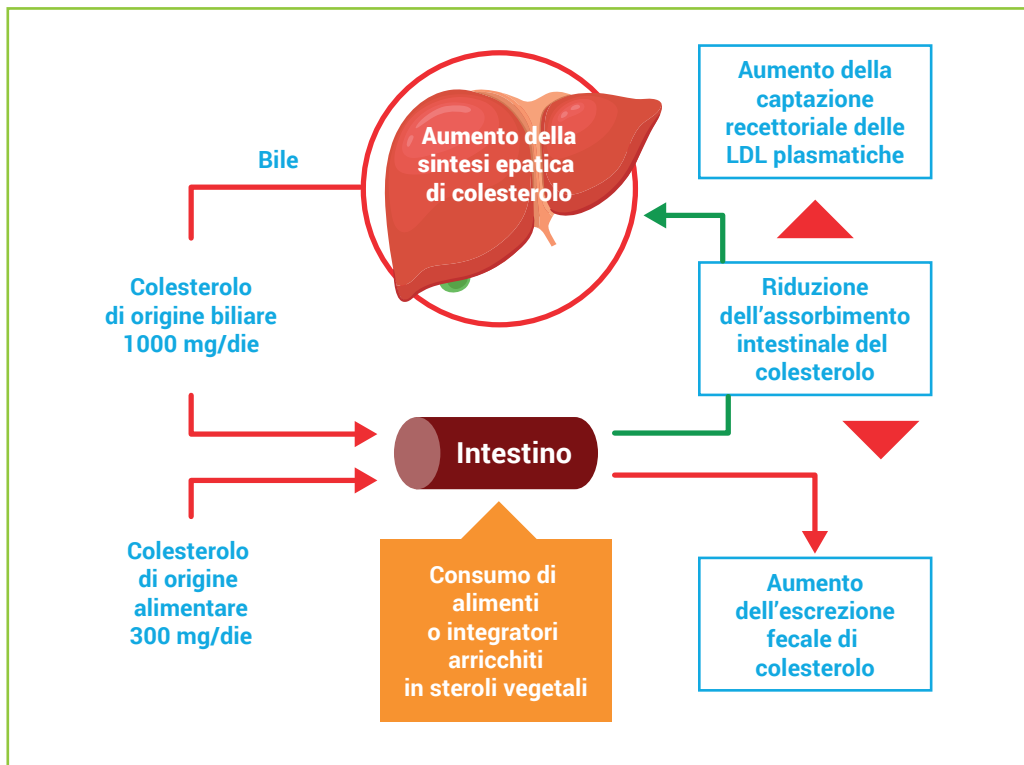


**Figura 3**  
Le principali vie metaboliche degli steroli vegetali (SV) e del colesterolo (C) nell'enterocita<sup>7</sup>.



**Figura 4**  
Differenze nell'assorbimento intestinale del colesterolo e degli steroli/stanoli vegetali<sup>8,9</sup>.

Anche il colesterolo viene captato dal fegato e in parte secreto nella bile, ma il tasso relativo di secrezione degli steroli vegetali è maggiore di quello del colesterolo. Le basse concentrazioni sieriche di questi composti rispetto a quelle del colesterolo sono quindi essenzialmente dovute al ridotto assorbimento a livello intestinale (dovuto soprattutto alla riescrezione selettiva di queste molecole nell'intestino stesso per effetto di ABCG5/G8), ad una minore esterificazione, con un ridotto ingresso nei chilomicroni e a una maggiore eliminazione epatica attraverso la bile. Complessivamente si può stimare che, nonostante le varie diete contengano in genere quantità simili di fitosteroli e colesterolo, meno del 5% degli steroli vegetali in esse contenuti, e meno dello 0,5% degli stanoli vegetali, vengano assorbiti ed entrino nel circolo sistemico<sup>8</sup>, contro il 50-60% circa del colesterolo alimentare<sup>9</sup>. Ne deriva che i livelli plasmatici degli steroli vegetali sono molto inferiori (in genere di due ordini di grandezza) rispetto ai livelli del colesterolo. I livelli plasmatici degli stanoli sono in genere ulteriormente inferiori (Figura 4)<sup>8</sup>.



**Figura 5**

Effetto degli steroli vegetali sul metabolismo del colesterolo<sup>6</sup>.

Oltre a competere quindi per l'inserimento nelle micelle miste con il colesterolo presente a livello del lume intestinale, di origine sia alimentare e sia biliare, i fitosteroli possono limitare l'assorbimento del colesterolo anche co-cristallizzando con il colesterolo stesso direttamente nel lume intestinale, e facilitandone così l'eliminazione per via fecale.

La diminuzione della quantità di colesterolo assorbito dall'intestino che raggiunge il fegato con i remnants dei chilomicroni, mediata da questa complessa serie di fenomeni, innesca sia una maggiore produzione compensatoria endogena di colesterolo, e sia una maggiore captazione delle LDL da parte degli epatociti per via recettoriale, per mantenere l'omeostasi di questa molecola. L'effetto finale di questi processi metabolici è rappresentato da una maggiore clearance del colesterolo LDL circolante e quindi da una riduzione della sua concentrazione nel plasma, che rappresenta l'obiettivo dell'impiego di queste molecole nell'uomo (Figura 5)<sup>6</sup>.

Dati preliminari suggerirebbero anche un possibile ruolo preventivo degli steroli vegetali nei riguardi del rischio di alcuni tumori e di obesità, nonché una possibile azione immunomodulatrice<sup>6,10</sup>.

Tali relazioni, di interpretazione meccanicistica meno agevole rispetto a quelle che ne spiegano l'effetto sulla colesterolemia, potrebbero tuttavia essere di natura non causale, e segnalare semplicemente associazioni di natura statistica. Il minor rischio di tumori, osservato in correlazione con elevati apporti dietetici di fitosteroli, potrebbe essere per esempio attribuibile all'associazione diretta tra i livelli crescenti di assunzione e una crescente presenza di vegetali nella dieta, che molti dati epidemiologici associano ad una riduzione del rischio neoplastico.

## EFFETTI SPECIFICI SULL'ASSORBIMENTO INTESTINALE DEL COLESTEROLO E SUL PROFILO LIPIDEMICO E LIPOPROTEICO

L'inibizione dell'assorbimento del colesterolo da parte dei fitosteroli è dose-dipendente: è dell'ordine del 5% per apporti quotidiani di 300-400 mg al giorno (tipici della dieta europea in assenza di supplementazione) e raggiunge il 35-40% per consumi compresi tra i 1.500 e i 2.000 mg al giorno, che possono essere raggiunti solo mediante l'assunzione di alimenti funzionali integrati o di integratori specifici<sup>11</sup>.

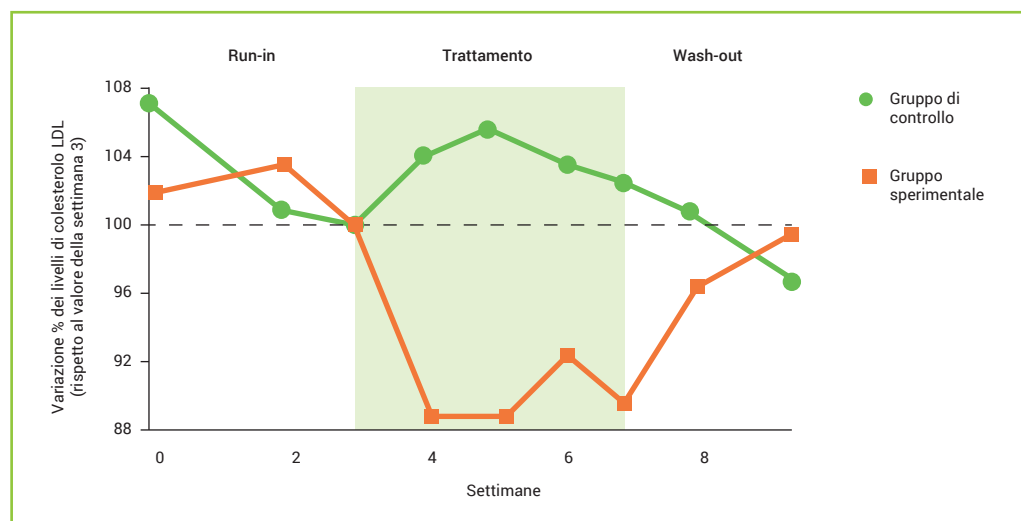
Il calo del colesterolo LDL che ne deriva è pari al 2-3% per i dosaggi alimentari prima ricordati (300-400 mg/die), e raggiunge in media il 9% per i dosaggi, da integrazione, compresi tra i 1.500 e i 2.000 mg al giorno (Figura 6)<sup>12</sup>.



come veicolo le micelle miste<sup>16</sup>.

Gli stanoli, a parità di dose assunta, sono secondo alcuni autori lievemente più efficaci dei corrispondenti steroli, ma una metanalisi sull'argomento non ha identificato differenze significative nell'effetto sulla colesterolemia tra i due gruppi di molecole. L'effetto stesso non sembra inoltre influenzato dal fatto che queste molecole (steroli e stanoli), siano assunte in forma libera o invece esterificata<sup>17</sup>.

Tutti gli effetti degli steroli vegetali sul profilo lipidico, essendo dovuti ad un'inibizione competitiva, si attenuano rapidamente alla sospensione dell'assunzione, e si esauriscono completamente entro 7-10 giorni dall'ultima dose assunta (Figura 7)<sup>18</sup>.



**Figura 7**

Riduzione dei livelli di colesterolo LDL con l'assunzione di uno yogurt arricchito in steroli vegetali per 4 settimane e ritorno dei livelli ai valori basali dopo 3 settimane di sospensione della supplementazione<sup>18</sup>.

Poiché il complesso dei dati della letteratura indica con grande evidenza che la riduzione della colesterolemia, comunque ottenuta (dieta, by-pass ileale o farmaci con diversi meccanismi di azione), si accompagna ad una proporzionale riduzione del rischio cardiovascolare, è ragionevole ipotizzare che l'effetto dei fitosteroli su questo parametro, se sufficientemente mantenuto nel tempo, ridurrà proporzionalmente il rischio cardiovascolare e specialmente il rischio di incorrere in eventi coronarici<sup>12</sup>.



## LE INDICAZIONI DELLE LINEE GUIDA SULL'IMPIEGO DEGLI STEROLI VEGETALI IN PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE

Le recenti Linee Guida delle Società Europee di Cardiologia e dell'Aterosclerosi (ESC/EAS) relative al trattamento della colesterolemia nel controllo del rischio cardiovascolare<sup>19</sup> attribuiscono agli steroli vegetali una capacità di riduzione significativa e dose dipendente della colesterolemia LDL (livello di evidenza A) senza effetti di rilievo sulla colesterolemia HDL e sulla trigliceridemia.

Le stesse Linee Guida, anche alla luce dell'assenza di effetti collaterali di rilievo associati al loro impiego, suggeriscono di considerarne l'impiego a dosi dell'ordine di 2 g/die al pasto principale, che determineranno una riduzione della colesterolemia LDL compresa tra il 7 e 10%, in:

- a) persone con colesterolo elevato, rischio cardiovascolare globale basso o intermedio, che non hanno indicazione per un trattamento farmacoterapico,
- b) pazienti a rischio elevato o molto elevato che non raggiungono il proprio obiettivo terapeutico in termini di colesterolemia LDL nonostante un trattamento con statine (o che non tollerano le statine) ai quali i fitosteroli vengono somministrati in aggiunta alla terapia farmacologica, oppure ancora,
- c) adulti e bambini (oltre i 6 anni di età) con ipercolesterolemia familiare, nell'ambito delle linee guida pertinenti.

Le Linee Guida sottolineano come non siano disponibili dati sugli effetti clinici dei fitosteroli su morbilità e mortalità cardiovascolare, anche se le evidenze di letteratura, come si ricordava, dimostrano che il beneficio clinico della riduzione del colesterolo LDL ottenuta attraverso approcci terapeutici di varia natura, anche diversi dalla terapia farmacologica, comporta in modo costante una riduzione degli eventi cardiovascolari. Inoltre, come descritto nel documento di consenso EAS, gli studi di monitoraggio a lungo termine indicano che i fitosteroli hanno un favorevole profilo di sicurezza che ne giustifica il loro utilizzo come ipocolesterolemizzanti sia da soli sia in associazione alla terapia farmacologica. Sulla base delle evidenze epidemiologiche e degli studi condotti con i fitosteroli che dimostrano il loro significativo effetto nel ridurre il colesterolo LDL associato all'assenza di problemi di sicurezza e tollerabilità<sup>20</sup>, l'utilizzo di questi principi nel controllo della colesterolemia può quindi essere considerato nei candidati individuati dalle Linee Guida.

Rimane da definire la miglior strategia terapeutica per ottimizzarne l'impiego nel controllo della dislipidemia.

## COME IDENTIFICARE IL CANDIDATO OTTIMALE ALL'USO DEGLI ALIMENTI FUNZIONALI ARRICCHITI CON STEROLI VEGETALI

Le più recenti Linee Guida per il controllo della colesterolemia, finalizzate alla riduzione del rischio cardiovascolare, si basano su alcuni principi che ormai possono essere considerati fondanti di un corretto approccio all'argomento<sup>19</sup>.

Tali principi possono essere così sintetizzati:

- La correlazione tra colesterolemia e rischio cardiovascolare è continua, e non esistono valori al di sotto dei quali una riduzione della colesterolemia LDL non si accompagni ad un'ulteriore riduzione del rischio di eventi clinici di natura cardiovascolare. Ne consegue che l'approccio al trattamento della colesterolemia va improntato al concetto "the lower, the better", recentemente rivisto, sulla base degli studi più recenti, in "lowest is best".
- La decisione di trattare la colesterolemia del singolo paziente, d'altra parte, non può prescindere da una stima, il più possibile accurata e completa, del suo rischio cardiovascolare globale: in altre parole della sua probabilità di incorrere in eventi cardiovascolari, fatali e non fatali, nei 10 anni successivi.
- In prevenzione primaria il rischio futuro di eventi cardiovascolari va stimato iniziando dall'impiego dell'algoritmo denominato SCORE, nella versione per i pazienti residenti nelle aree a basso rischio cardiovascolare, delle quali fa parte l'Italia. Tale stima può poi essere integrata da considerazioni che facciano riferimento a caratteristiche specifiche del paziente considerato (storia personale e familiare, presenza di altri indicatori "classici" e "non classici" di rischio – status socioeconomico, livello di stress personale, residenza in aree con maggiore o minore inquinamento atmosferico, qualità del sonno eccetera).

Al crescere del rischio stimato, l'intervento terapeutico sulla colesterolemia deve essere progressivamente più aggressivo, puntando a raggiungere valori della co-

lesterolemia LDL (target) sempre più bassi.

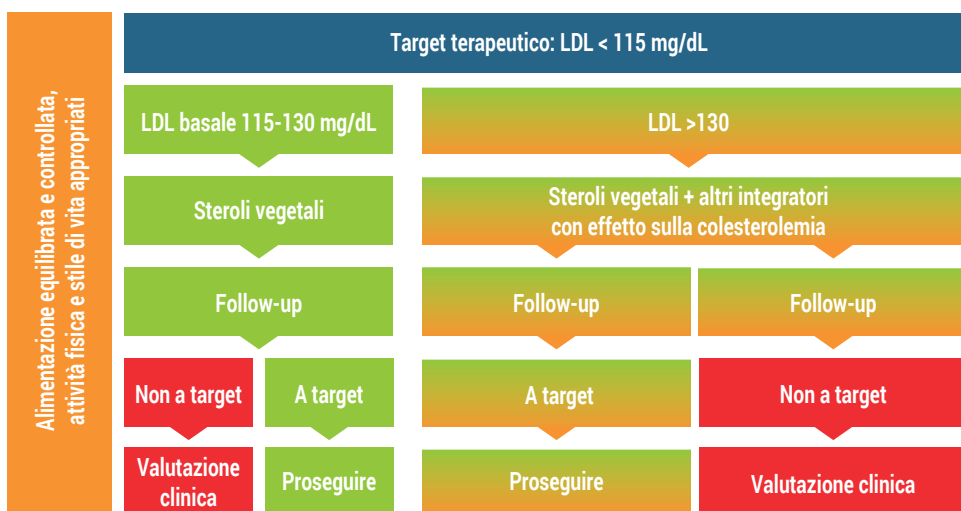
In tale contesto, l'uso di alimenti funzionali arricchiti in steroli vegetali, che possono ridurre in media la colesterolemia LDL del 7-12,5% circa, a seconda della dose, può essere considerato nei seguenti casi:

- 1) Persone con età inferiore a quarant'anni: in questi pazienti la stima del rischio cardiovascolare utilizzando l'algoritmo SCORE non è possibile (queste età non sono infatti considerate). Una volta esclusi i pazienti portatori di ipercolesterolemia su base genetica (FH) o colpiti da eventi clinici di natura cardiovascolare, la cui colesterolemia va trattata sulla base delle indicazioni delle Linee Guida, il rischio cardiovascolare di queste persone, per definizione, va considerato basso. Il medico tuttavia, sulla base di una valutazione clinica complessiva, può decidere di intervenire sul rischio cardiovascolare del soggetto abbassandone la colesterolemia; in queste persone l'uso di un farmaco va considerato off-label, e l'impiego di un integratore rappresenta pertanto un'alternativa da considerare. Poiché l'obiettivo terapeutico in questi casi è collocato a 115 mg/dL per la colesterolemia LDL, l'ambito ottimale di impiego dei fitosteroli è rappresentato da persone che, seguendo una alimentazione corretta, abbiano una colesterolemia LDL basale al di sotto di 130 mg/dL (Figura 8, flow chart A), nelle quali l'obiettivo terapeutico proposto può essere in genere raggiunto. Nelle persone con colesterolemia basale > 130 mg/dL può essere necessario combinare il trattamento con fitosteroli con altri integratori con effetto sulla colesterolemia (vedi Figura 10).
- 2) Persone oltre i quarant'anni di età: l'indicazione all'uso di un alimento funzionale o di integratori a base di fitosteroli, in questo range di età, va probabilmente riservata ai soggetti a rischio basso o al più moderato. Il valore obiettivo, per queste due categorie, è fissato rispettivamente a 115 e 100 mg/dL per la colesterolemia LDL. L'indicazione ottimale per gli alimenti funzionali a base di fitosteroli è rappresentata da una colesterolemia fino a 130 mg/dL per i soggetti a rischio basso, e fino a 110 mg/dL per i soggetti a rischio moderato (Figura 8, flow chart B).

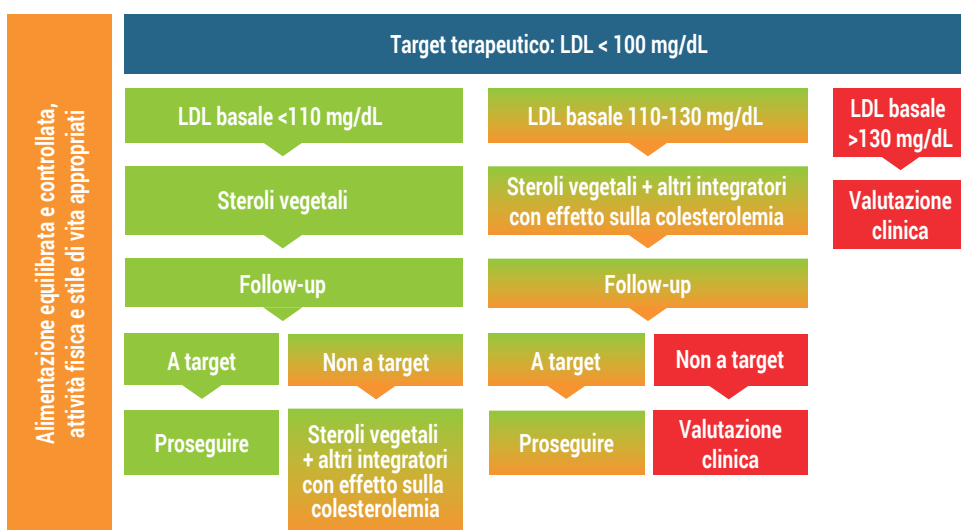
Inoltre:

- In generale, va ricordato che una riduzione della colesterolemia al di sotto del valore obiettivo fissato dalle Linee Guida si associa ad un'ulteriore riduzione del rischio e che la riduzione della colesterolemia ottenibile con il trattamento con fitosteroli può essere anche sensibilmente maggiore, per esempio nelle persone classificabili come assorbitori del colesterolo intestinale.

### Flow chart A



### Flow chart B



**Figura 8**

Guida all'identificazione e al trattamento del candidato ottimale all'uso di alimenti funzionali o integratori arricchiti con steroli vegetali, e alla loro possibile combinazione con altri integratori con effetto sulla colesterolemia.

- L'uso di alimenti funzionali arricchiti in fitosteroli in pazienti con rischio cardiovascolare più elevato, eventualmente in associazione ad altri farmaci con un meccanismo di azione complementare come le statine, specificamente previsto dalle Linee Guida ESC/EAS prima citate, può essere considerato dal medico dopo un'attenta valutazione personalizzata.

## VARIABILITÀ DELLA RISPOSTA INDIVIDUALE ALLA SUPPLEMENTAZIONE CON STEROLI VEGETALI

L'assorbimento intestinale del colesterolo così come la sua sintesi epatica sono variabili da soggetto a soggetto. I soggetti con pattern di tipo assorbitivo sono naturalmente più sensibili all'effetto dei fitosteroli sull'assorbimento del colesterolo intestinale dei soggetti con pattern invece di tipo sintetico. Si può quindi immaginare che la risposta ipocolesterolemizzante dei soggetti con pattern tipicamente sintetico (per esempio i soggetti obesi, specie se insulino-resistenti o francamente diabetici) potrà essere inferiore rispetto a quelli con un profilo invece più spostato verso il tipo assorbitivo (soggetti normopeso e con normale insulino sensibilità)<sup>21</sup>. Anche il profilo delle isoforme di ApoE sembra condizionare la risposta, che è maggiore nei soggetti con la variante E4 (ad aumentato rischio cardiovascolare, ma anche di declino cognitivo) e minore nei soggetti con la più comune isoforma E3/E322. Attualmente si stanno valutando anche i possibili effetti di polimorfismi di altri geni che potrebbero influenzare la risposta all'uso di questi prodotti. Età e sesso non sembrano invece condizionare in maniera significativa la risposta ipocolesterolemizzante ai fitosteroli (che forse è blandamente maggiore nel sesso maschile)<sup>23</sup>.

## EFFETTI FUNZIONALI SU PARAMETRI METABOLICI NON LIPIDICI E SUI VASI ARTERIOSI

La somministrazione di 1-2 g al giorno di steroli vegetali per almeno 16 settimane in soggetti con indice di massa corporea superiore o uguale a 25 sembra associarsi ad una blanda riduzione del peso corporeo e dell'indice di massa corporea<sup>24</sup>. Alcuni dati suggeriscono che, forse a causa della riduzione del colesterolo LDL indotta, i fitosteroli possano svolgere una modesta azione di tipo antinfiammatorio,

rilevabile dalla riduzione dei livelli della proteina C reattiva (PCR), ma la letteratura al proposito non è conclusiva<sup>25</sup>.

La funzione endoteliale, valutata come Flow Mediated Dilation, migliorerebbe pure dopo un trattamento con fitosteroli, ma anche questo dato è controverso. Anche in questo caso, il miglioramento della funzione endoteliale potrebbe essere conseguenza della riduzione della colesterolemia LDL indotta dai fitosteroli. Questo effetto potrebbe spiegare la blanda riduzione della pressione arteriosa rilevata in una recente metanalisi. Gli studi di intervento sull'uomo che hanno misurato variabili correlate alla coagulazione o all'aggregazione piastrinica sono stati invece in genere di durata o di numerosità non sufficiente per raggiungere conclusioni certe.

## INIBIZIONE DELL'ASSORBIMENTO VS INIBIZIONE DELLA SINTESI DEL COLESTEROLO

Alcuni studi osservazionali, condotti in coorti di soggetti sia sani e sia portatori di specifiche patologie, suggeriscono che la condizione fisiologica nella quale l'assorbimento del colesterolo contribuisce in maniera proporzionalmente maggiore ai valori della colesterolemia (quella tipica dei cosiddetti assorbitori) configuri un rischio cardiovascolare maggiore rispetto alla condizione opposta (tipica invece dei cosiddetti sintetizzatori). Nello studio di Framingham, per esempio, gli assorbitori hanno un maggiore rischio cardiovascolare dei sintetizzatori, a parità di colesterolemia LDL; i soggetti con insufficienza renale, nei quali il rischio cardiovascolare e la mortalità per tutte le cause sono aumentati, sono analogamente in genere degli assorbitori<sup>26</sup>. I soggetti con varianti genetiche della NPC1L1 che comportino un minore assorbimento del colesterolo, nonostante presentino valori solo moderatamente inferiori della colesterolemia LDL rispetto ai portatori dell'assetto genico standard, presentano una marcata riduzione del rischio di eventi clinici di natura vascolare, durante la vita, sempre rispetto alla popolazione di riferimento.

Tale ampio effetto protettivo potrebbe tuttavia essere dovuto ai bassi valori della colesterolemia totale ed LDL presenti fin dalla nascita, e quindi al lunghissimo periodo di protezione vascolare associato a tale variazione genetica, e non specificamente alla minore efficienza dell'assorbimento.

La differenza di rischio cardiovascolare rilevata tra assorbitori e sintetizzatori ha

una plausibile spiegazione metabolica. I meccanismi dell'assorbimento intestinale del colesterolo, mediati come si ricordava dalla proteina di trasporto trans-membrana denominata NPC1L1, sembrano relativamente poco selettivi e consentono l'entrata nell'enterocita, e poi nel sangue, di molecole strutturalmente analoghe al colesterolo e ai fitosteroli, ma di maggiore aterogenicità (come alcuni ossisteroli).

Questa ipotesi gode di alcune conferme nell'animale da esperimento<sup>7</sup>.

La possibile maggiore aterogenicità legata alla condizione di iper-assorbimento del colesterolo intestinale lascia supporre che l'inibizione di questa via possa produrre effetti protettivi proporzionalmente maggiori rispetto a quelli che si possono ottenere inibendo invece la sintesi del colesterolo. Una conferma, seppure indiretta, della correttezza di questa ipotesi viene dai risultati del recente studio HI-J-PROPER, nel quale i pazienti con pattern assorbitivo (segnalato da elevati livelli della sitosterolemia basale) trattati con la combinazione ezetimibe-pitavastatina hanno beneficiato di un'ampia riduzione del rischio, non correlata al calo delle LDL, rispetto al gruppo di controllo trattati con la sola pitavastatina. Questa differenza non si è invece osservata tra i pazienti con valori non elevati della sitosterolemia (e quindi con un pattern sintetico)<sup>27</sup>.

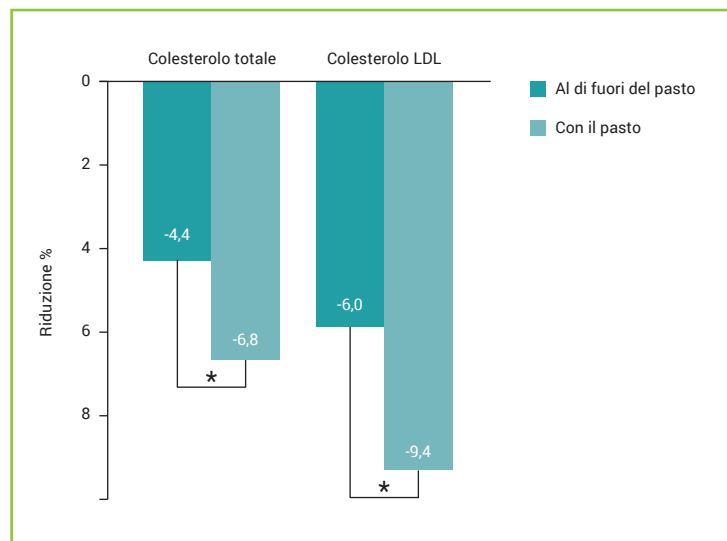
## VARIABILI CHE CONDIZIONANO L'EFFICACIA DI UNA SUPPLEMENTAZIONE CON STEROLI VEGETALI

Un significativo numero di studi in letteratura ha valutato l'effetto di diverse variabili, sia intrinseche ai soggetti supplementati e sia caratteristiche degli alimenti contenenti fitosteroli, che potrebbero condizionare l'efficacia della supplementazione<sup>14,28,29</sup>. In particolare, le variabili legate agli alimenti includevano la tipologia di matrice (derivati del latte vs altri prodotti, prodotti ad alto contenuto di grassi vs prodotti magri, prodotti solidi vs prodotti liquidi), la tipologia di somministrazione (integratori vs alimenti contenenti steroli vegetali), la modalità di supplementazione (singola dose vs dosi multiple) e le specifiche molecole impiegate (steroli vs stanoli). Per quanto riguarda il cosiddetto "effetto matrice", questo è stato prevalentemente valutato comparando una supplementazione con steroli vegetali in matrici ali-

mentari solide rispetto a quella in alimenti liquidi. In generale, i dati sembrano evidenziare un'efficacia maggiore quando i fitosteroli sono presenti in alimenti solidi anziché liquidi. Tuttavia, tale differenza si evidenzia probabilmente solo se il dosaggio è particolarmente elevato, mentre alle dosi comunemente impiegate sembra trascurabile. Una possibile spiegazione della minor efficacia degli alimenti liquidi può essere legata al più rapido svuotamento gastrico a cui consegue un tempo di transito più veloce nel tratto gastrointestinale dove i fitosteroli svolgono il proprio ruolo ipocolesterolemizzante<sup>30</sup>.

Nonostante alcune differenze evidenziate tra matrici solide e liquide, il consumo di steroli vegetali in matrici alimentari di diversa natura non sembra influenzarne in maniera significativa l'effetto: ad esempio, l'assunzione in matrici a base lattea o a base di farine di cereali sembra avere effetti comparabili sulla colesterolemia LDL. Allo stesso modo, anche il confronto tra prodotti ricchi in grassi e alimenti non grassi non ha evidenziato differenze per ciò che riguarda l'effetto sulla riduzione del colesterolo<sup>14,17</sup>.

Gli alimenti funzionali arricchiti con steroli vegetali e gli integratori a base di steroli vegetali in capsule o compresse sembrano possedere un'analogia efficacia sulla colesterolemia, a parità naturalmente di dosi del principio attivo<sup>29</sup>. Allo stesso modo, il consumo in monodose giornaliera sembra sovrapponibile, come efficacia, alla stessa quantità suddivisa in tre dosi ai pasti. Sembra invece che l'assunzione al termine di uno dei pasti principali amplifichi l'effetto sulla colesterolemia rispetto all'assunzione a digiuno; il consumo in una singola dose a colazione (soprat-



**Figura 9**

Effetto sulla riduzione della colesterolemia degli steroli vegetali consumati ai pasti o fuori dal pasto (\* $p \leq 0,05$ )<sup>32</sup>.



tutto se con una colazione inadeguata per quantità) sembra infatti associato ad un minor effetto<sup>31</sup>. La spiegazione di questa differenza risiede probabilmente nella maggiore presenza, dopo un pasto, di colesterolo di origine alimentare o biliare nell'intestino, nei confronti del quale i fitosteroli possono svolgere il loro effetto di limitazione dell'assorbimento (Figura 9)<sup>32</sup>.

Infine, per quanto riguarda la tipologia del principio attivo, non sono state evidenziate differenze in termini di effetto né tra supplementazioni con steroli o stanoli e nemmeno comparando fitosteroli in forma libera con fitosteroli in forma esterificata. Secondo uno studio recente, tuttavia, l'ampiezza della riduzione ottenibile dipende dalla miscela specifica degli steroli utilizzati, e aumenterebbe (di alcuni punti percentuali) se costituita almeno per l'80% da beta-sitosterolo o dal corrispondente stanolo.

## EFFETTI COLLATERALI DEL TRATTAMENTO CON DOSAGGI IPOCOLESTEROLEMIZZANTI DEGLI STEROLI VEGETALI

L'assunzione di alimenti arricchiti in steroli vegetali, entro il limite di 1,5-3,0 g al giorno, non sembra indurre effetti collaterali di rilievo<sup>6</sup>.

Come già si ricordava, si riduce moderatamente l'assorbimento intestinale di alcuni carotenoidi, portando i livelli plasmatici di questi composti nella fascia bassa del range di oscillazione che si osserva fisiologicamente nel corso dell'anno (massimo in primavera e durante l'estate, e minimo nel tardo inverno). Tale riduzione può essere facilmente compensata adottando una dieta ricca di questi composti (essenzialmente, ricca di frutta e verdura colorate).

Alcuni autori hanno proposto che un aumento dei livelli plasmatici dei fitosteroli possa rappresentare un fattore di rischio di eventi cardiovascolari<sup>33</sup>; è tuttavia probabile che, in realtà, l'aumento dei livelli sia piuttosto un indicatore dell'efficienza della via assorbitiva del colesterolo, la cui potenziale aterogenicità è nota e non un fattore causale diretto di rischio aterosclerotico. Non si osserva infatti un accumulo di fitosteroli nei tessuti dei soggetti che assumono i dosaggi raccomandati degli alimenti arricchiti in questi composti.

Gli studi di sorveglianza condotti dopo la commercializzazione di questi alimenti non segnalano criticità di rilievo<sup>34,35</sup>.

Nei pazienti con sitosterolemia nella forma omozigote (nei quali i trasportatori ABCG5 e/o ABCG8 non sono funzionali), l'apporto alimentare di fitosteroli aumen-

ta invece grandemente il rischio cardiovascolare: la prevalenza di questa condizione è tuttavia estremamente bassa (circa 1 soggetto su 10.000.000)<sup>5</sup>.

## IMPIEGO DEGLI STEROLI VEGETALI IN AGGIUNTA AD ALTRI INTEGRATORI E A FARMACI

In Italia si trovano in commercio altri integratori e nutraceutici che vengono utilizzati nel controllo della colesterolemia, con caratteristiche e meccanismo d'azione differente.

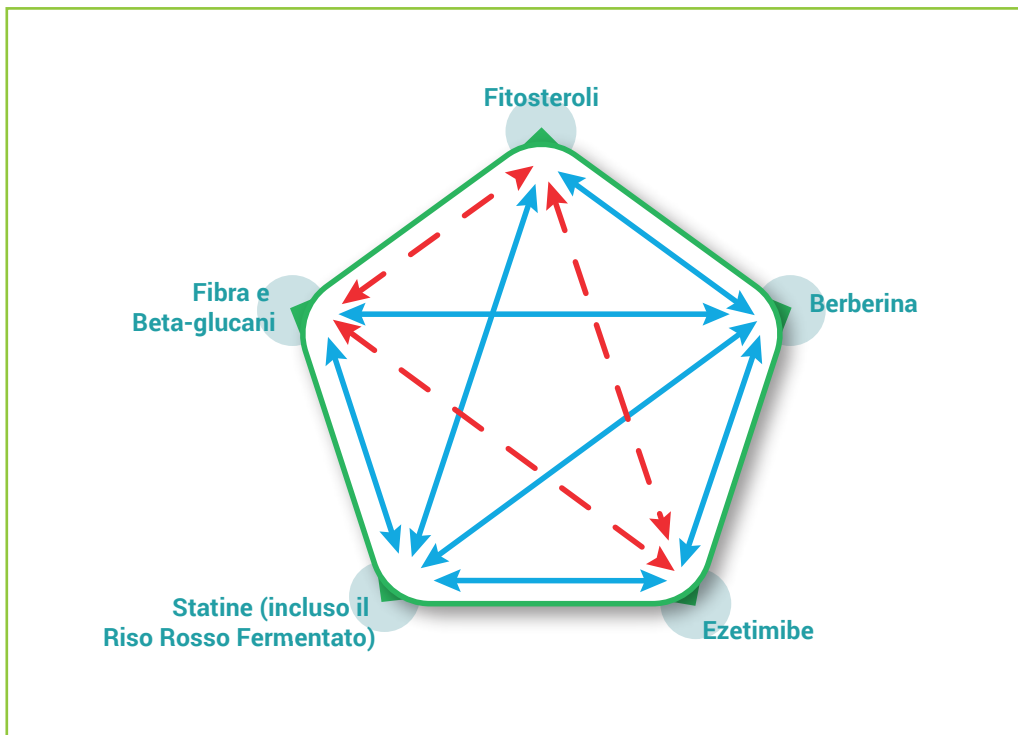
Ad esempio, la monacolina K contenuta nel riso rosso fermentato, chimicamente identica alla lovastatina, inibisce la sintesi epatica del colesterolo (il claim "contribuisce al mantenimento di livelli normali di colesterolo nel sangue" è stato autorizzato per prodotti che apportano almeno 10 mg di monacolina K al giorno)<sup>36</sup>. Più complessa è l'azione della berberina, che principalmente inibisce la PCSK9.

Per certi versi analogo a quello dei fitosteroli è invece il meccanismo d'azione dei beta-glucani, (per i quali la Commissione Europea ha autorizzato claim di riduzione/mantenimento dei livelli di colesterolo nel sangue per un'assunzione giornaliera pari a 3 g), fibre solubili presenti in quantità rilevanti nell'orzo e nell'avena<sup>37</sup>. Non è invece stato ancora chiarito quello dei policosanoli, una miscela di alcoli alifatici a lunga catena contenuti ad esempio nella canna da zucchero e nelle patate, classificati dal nostro Ministero tra le "sostanze ad effetto nutritivo o fisiologico", in assenza di specifiche indicazioni d'uso.

La conoscenza dei meccanismi alla base dell'effetto di tutti questi principi attivi sulla riduzione della colesterolemia LDL consente di ipotizzarne potenziali razionali combinazioni, con il fine ultimo di ottimizzarne efficacia e sicurezza (Figura 10).

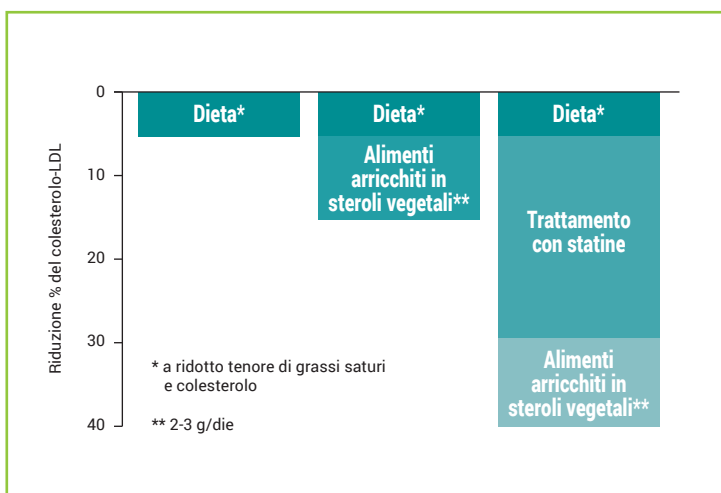
L'inserimento nella dieta di alimenti arricchiti in steroli vegetali, o di integratori a base di queste molecole, può per esempio affiancarsi alle statine, ed essere quindi utile anche in soggetti con quadri lipidici alterati in maniera più marcata. I fitosteroli possono infatti neutralizzare l'aumento dell'assorbimento del colesterolo intestinale indotto compensativamente delle statine, come è stato proposto da alcuni autori che hanno ipotizzato che l'effetto dei fitosteroli sia additivo a quella di una dieta a basso tenore di saturi e delle statine stesse (Figura 11)<sup>12,38</sup>.

Secondo queste indagini, i consumatori abituali di alimenti funzionali sono più spesso le donne, i giovani adulti, specie con figli con meno di 14 anni, e soprattutto i soggetti con grado di istruzione e reddito più elevato<sup>35</sup>.



**Figura 10**

Possibili combinazioni dei fitosteroli con altri integratori o farmaci attivi sulla colesterolemia. Freccie azzurre: combinazioni appropriate. Freccie rosse tratteggiate: combinazioni non raccomandate.



**Figura 11**

L'effetto degli steroli vegetali sul colesterolo LDL è additivo a quello di una dieta a basso tenore di saturi e del trattamento con statine<sup>12,38</sup>.

## BARRIERE ALL'USO DEGLI ALIMENTI FUNZIONALI ARRICCHITI IN STEROLI VEGETALI DA PARTE DEI PAZIENTI

I fattori che influenzano l'uso di alimenti funzionali con effetti positivi sul rischio cardiovascolare sono stati indagati in studi condotti sia in Europa e sia in Italia. Secondo queste indagini, i consumatori abituali di alimenti funzionali sono più spesso le donne, i giovani adulti specie con figli con meno di 14 anni e soprattutto i soggetti con grado di istruzione e reddito più elevato<sup>35</sup>.

Da queste analisi deriva che due barriere importanti all'uso, nello specifico, di alimenti funzionali arricchiti in steroli vegetali possano essere sia la capacità da parte dei consumatori di "comprendere" adeguatamente i claim associati all'alimento e il rischio che esso potrebbe ridurre, e sia la necessaria presenza di uno status economico che consenta l'acquisto regolare del prodotto.

A proposito del primo punto, l'esperienza dei medici è che il paziente chiede informazioni non tanto sull'efficacia (essendo in genere già convinto e "certo" dell'effetto salutistico), quanto piuttosto sulla sicurezza del prodotto e/o se esso può essere associato ad altre eventuali terapie croniche. Infatti, a differenza di quanto avviene per i farmaci, queste informazioni non sono facilmente reperibili dalle usuali fonti (passaparola, internet) e quindi è naturale e frequente il ricorso al medico curante.

Una barriera ancora più importante è rappresentata dalla necessità di un uso costante e continuato di questi prodotti nel tempo. Le indagini sembrano confermare che i consumatori che assumono con regolarità alimenti funzionali sono infatti solo una frazione di coloro che ne iniziano l'uso.

È ben noto che l'aderenza e la persistenza dei trattamenti cronici rappresentano un problema nel caso dei trattamenti farmacologici; questo fenomeno sembra ancora più marcato per gli alimenti funzionali. Importante da questo punto di vista è l'informazione da parte del medico circa la necessità di un'assunzione regolare, poiché gli effetti dei fitosteroli sul profilo lipidico (come peraltro di qualunque altro integratore o alimento funzionale) si attenuano rapidamente quando l'assunzione viene sospesa. Sarebbe interessante valutare se alcune strategie volte a migliorare i livelli di aderenza alle terapie, quali ad esempio una maggiore interazione tra medici e pazienti con follow-up, interventi educazionali mirati e ripetuti e la possibilità di prolungare gli intervalli temporali tra l'assunzione delle dosi, possano influire positivamente anche sull'aderenza al trattamento con questi alimenti funzionali.

## ALCUNE RACCOMANDAZIONI PRATICHE

La decisione di proporre ad un paziente o a un soggetto sano l'uso di alimenti funzionali arricchiti in steroli vegetali per controllare la colesterolemia deve essere quindi assunta dal medico dopo aver valutato e considerato il suo livello di rischio cardiovascolare, il suo profilo lipidico, la sua corretta comprensione delle modalità di assunzione di questi prodotti e dei costi del trattamento.

L'assunzione di questi prodotti deve essere continuativa; l'effetto sul profilo lipidico si manifesta rapidamente (dopo circa 3 settimane), ma si mantiene solo se l'assunzione è regolare. Usati correttamente, gli steroli vegetali inducono una riduzione della colesterolemia legata alle LDL che in media è dell'ordine del 9-10%, ma può arrivare fino al 12,5% con i dosaggi più elevati<sup>13</sup>; tale riduzione si aggiunge a quella ottenibile mediante un'alimentazione appropriata, e può essere maggiore in alcune categorie di persone (assorbitori). Poiché il colesterolo presente nell'intestino è in larga parte di origine biliare (almeno per il 75%), e non alimentare, gli alimenti arricchiti in fitosteroli sono efficaci anche nei soggetti vegetariani e vegani, che introducono quote ridotte o trascurabili di colesterolo con la propria alimentazione.

Gli alimenti funzionali arricchiti in fitosteroli vanno assunti in un'unica dose giornaliera, al termine di uno dei pasti principali (pranzo o cena). La loro somministrazione al mattino, a digiuno o dopo una piccola colazione, non è raccomandata<sup>31</sup>.

Il loro impiego è di solito ben tollerato, senza effetti collaterali di rilievo. È opportuno, durante il trattamento, aumentare l'apporto di frutta e verdura colorate, specie in giallo, arancione e rosso.

## ASPETTI NORMATIVO REGOLATORI

Alcuni aspetti dell'inquadramento normativo regolatorio degli integratori alimentari (spesso definiti "nutraceutici") e degli alimenti funzionali finalizzati al controllo della colesterolemia sono rilevanti per una corretta comprensione della comunicazione che il produttore può fare al pubblico, ed al medico, a proposito delle caratteristiche e dell'efficacia di questi principi attivi.

Va premesso che questi composti, classificati tra gli integratori alimentari, sono soggetti alla normativa complessiva degli alimenti. Non se ne può di conseguenza in alcun modo vantare, nella comunicazione al pubblico, efficacia di natura terapeutica o preventiva, che è invece esclusivo appannaggio dei farmaci. La comunicazione al pubblico dei possibili effetti di salute, definita dal regolamento 1924/2006, è limitata, come per tutti gli alimenti, ai claim di natura funzionale, ex articolo 13 (ad esempio: "il prodotto xxx contribuisce a mantenere valori normali della colesterolemia") o ai claim di riduzione del rischio di malattia, ex art. 14 (ad esempio: "il prodotto yyy riduce la colesterolemia. L'ipercolesterolemia costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo di cardiopatie coronariche").

È interessante sottolineare che solo per gli steroli vegetali, alla dose di 1,5-3 g/die, e per i beta-glucani, alla dose di 3 g/die, la Commissione Europea ha autorizzato un claim ex art. 14 che consente, nella comunicazione al pubblico, di fare riferimento ad un effetto di "riduzione della colesterolemia"; gli altri principi possono al più vantare di contribuire "al mantenimento di livelli normali di colesterolo nel sangue".

Molti degli integratori sul mercato (la monacolina se impiegata a dosaggi inferiori a 10 mg/die, ad esempio) non dispongono di alcun claim comunicabile al pubblico. Inoltre, per i prodotti a base di steroli vegetali è stata riconosciuta l'entità dell'effetto (specificamente da 7 a 10% per gli alimenti che assicurano un'assunzione giornaliera di 1,5-2,4 g/die e da 10 a 12,5% per 2,5-3 g/die).

I risultati di studi clinici, di natura più varia, possono invece essere presentati nella comunicazione al medico, al quale si riconoscono le capacità critiche necessarie per valutare correttamente l'informazione che gli viene presentata.

## Bibliografia

1. **Moreau RA, Nyström L, Whitaker BD, et al.** Phytosterols and their derivatives: Structural diversity, distribution, metabolism, analysis, and health-promoting uses. *Prog Lipid Res.* 2018;70:35-61.
2. **Jiménez-Escrig A, Santos-Hidalgo AB, Saura-Calixto F.** Common sources and estimated intake of plant sterols in the Spanish diet. *J Agric Food Chem.* 2006;54(9):3462-3471.
3. **Wang M, Huang W, Hu Y, et al.** Phytosterol Profiles of Common Foods and Estimated Natural Intake of Different Structures and Forms in China. *J Agric Food Chem.* 2018;66(11):2669-2676.
4. **Esche R, Müller L, Engel KH.** Online LC-GC-based analysis of minor lipids in various tree nuts and peanuts. *J Agric Food Chem.* 2013;61(47):11636-11644.
5. **Bays HE, Neff D, Tomassini JE, Tershakovec AM.** Ezetimibe: Cholesterol lowering and beyond. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008;6(4):447-470.
6. **Gylling H, Plat J, Turley S, et al.** Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2014;232(2):346-360.
7. **Huff MW, Pollex RL, Hegele RA.** NPC1L1: Evolution from pharmacological target to physiological sterol transporter. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(11):2433-2438.
8. **Ostlund RE, McGill JB, Zeng CM, et al.** Gastrointestinal absorption and plasma kinetics of soy  $\Delta^5$ -phytosterols and phytosteranols in humans. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 2002;282(4):E911-E916.
9. **Bosner MS, Lange LG, Stenson WF, Ostlund RE.** Percent cholesterol absorption in normal women and men quantified with dual stable isotopic tracers and negative ion mass spectrometry. *J Lipid Res.* 1999;40(2):302-308.
10. **Huang J, Xu M, Fang YJ, et al.** Association between phytosterol intake and colorectal cancer risk: A case-control study. *Br J Nutr.* 2017;117(6):839-850.
11. **Normén L, Frohlich J TE.** Role of plant sterols in cholesterol lowering. In: *Phytosterols as Functional Food Components and Nutraceuticals. Phytosterols as Funct Food Components Nutraceuticals.* Published online 2004:243-315.

12. **Katan MB, Grundy SM, Jones P, et al.** Efficacy and Safety of Plant Stanols and Sterols in the Management of Blood Cholesterol Levels. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(8):965-978.
13. **Marangoni F, Poli A.** Phytosterols and cardiovascular health. *Pharmacol Res.* 2010;61(3):193-199.
14. **AbuMweis SS, Barake R, Jones PJH.** Plant sterols/stanols as cholesterol lowering agents: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Nutr Res.* 2008;52:10.
15. **Moruisi KG, Oosthuizen W, Opperman AM.** Phytosterols/Stanols Lower Cholesterol Concentrations in Familial Hypercholesterolemic Subjects: A Systematic Review with Meta-Analysis. *J Am Coll Nutr.* 2006;25(1):41-48.
16. **Demonty I, Ras RT, Van Der Knaap HCM, 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(1):153-160.
17. **Demonty I, Ras RT, Van Der Knaap HCM, et al.** Continuous dose-response relationship of the LDL-cholesterol-lowering effect of phytosterol intake. *J Nutr.* 2009;139(2):271-284.
18. **Mensink RP, Ebbing S, Lindhout M, et al.** Effects of plant stanol esters supplied in low-fat yoghurt on serum lipids and lipoproteins, non-cholesterol sterols and fat soluble antioxidant concentrations. *Atherosclerosis.* 2002;160(1):205-213.
19. **Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al.** 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-188.
20. **Stock J.** Focus on lifestyle: EAS Consensus Panel Position Statement on Phytosterol-added Foods. *Atherosclerosis.* 2014;234(1):142-145.
21. **Rideout TC, Harding S V, Mackay D, et al.** High basal fractional cholesterol synthesis is associated with nonresponse of plasma LDL cholesterol to plant sterol therapy. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(1):41-46.
22. **Miettinen TA, Vanhanen H.** Dietary -sitostanol related to absorption, synthesis and serum level of cholesterol in different apolipoprotein E phenotypes. *Atherosclerosis.* 1994;105(2):217-226.
23. **Trautwein EA, Vermeer MA, Hiemstra H, Ras RT.** LDL-cholesterol lowering of plant sterols and stanols—which factors influence their efficacy? *Nutrients.* 2018;10(9):1262.



24. **Ghaedi E, Varkaneh HK, Rahmani J, et al.** Possible anti-obesity effects of phytosterols and phytostanols supplementation in humans: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Phyther Res.* 2019;33(5):1246-1257.
25. **Rocha VZ, Ras RT, Gagliardi AC, et al.** Effects of phytosterols on markers of inflammation: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* Published online 2016:76-83.
26. **Matthan NR, Pencina M, LaRocque JM, et al.** Alterations in cholesterol absorption/synthesis markers characterize Framingham Offspring Study participants with CHD. *J Lipid Res.* 2009;50(9):1927-1935.
27. **Yamaguchi J, Kawada-Watanabe E, Koyanagi R, et al.** Baseline serum sitosterol level as predictor of adverse clinical events in acute coronary syndrome patients with dyslipidaemia: A sub-analysis of HIJ-PROPER. *Atherosclerosis.* 2018;274:139-145.
28. **Racette SB, Lin X, Lefevre M, et al.** Dose effects of dietary phytosterols on cholesterol metabolism: A controlled feeding study. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(1):32-38.
29. **Amir Shaghghi M, Abumweis SS, Jones PJH.** Cholesterol-Lowering Efficacy of Plant Sterols/Stanol Provided in Capsule and Tablet Formats: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis. *J Acad Nutr Diet.* 2013;113(11):1494-1503.
30. **Ras RT, Geleijnse JM, Trautwein EA.** LDL-cholesterol-lowering effect of plant sterols and stanols across different dose ranges: A meta-analysis of randomised controlled studies. *Br J Nutr.* 2014;112(28):214-219.
31. **Plat J, van Onselen ENM, van Heugten MMA, Mensink RP.** Effects on serum lipids, lipoproteins and fat soluble antioxidant concentrations of consumption frequency of margarines and shortenings enriched with plant stanol esters. *Eur J Clin Nutr.* 2000;54(9):671-677.
32. **Doornbos AME, Meynen EM, Duchateau GSMJE, et al.** Intake occasion affects the serum cholesterol lowering of a plant sterol-enriched single-dose yoghurt drink in mildly hypercholesterolaemic subjects. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60(3):325-333.
33. **Assmann G, Cullen P, Erbey J, et al.** 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

- Münster (PROCAM) study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2006;16(1):13-21.
34. **Willems JI, Blommaert MAE, Trautwein EA.** Results from a post-launch monitoring survey on consumer purchases of foods with added phytosterols in five European countries. *Food Chem Toxicol.* 2013;62:48-53.
35. **Ras RT, Trautwein EA.** Consumer purchase behaviour of foods with added phytosterols in six European countries: Data from a post-launch monitoring survey. *Food Chem Toxicol.* 2017;110:42-48.
36. **Younes M, Aggett P, Aguilar F, et al.** Scientific opinion on the safety of monacolins in red yeast rice. *EFSA J.* 2018;16(8):e05368.
37. **Ferguson JJ, Stojanovski E, MacDonald-Wicks L, Garg ML.** High molecular weight oat  $\beta$ -glucan enhances lipid-lowering effects of phytosterols. A randomised controlled trial. *Clin Nutr.* 2020;39(1):80-89.
38. **Edwards JE, Moore RA.** Statins in hypercholesterolaemia: A dose-specific meta-analysis of lipid changes in randomised, double blind trials. *BMC Fam Pract.* 2003;4:18.

Finito di stampare nel mese di settembre 2021

La riproduzione dei testi, anche parziale, è subordinata alla citazione della Fonte



NUTRITION FOUNDATION  
OF ITALY

Viale Tunisia, 38 - 20124 Milano  
[www.nutrition-foundation.it](http://www.nutrition-foundation.it)