

CONGRESSO NAZIONALE  
**78**  
FIMMG-METIS 2021

# MEDICINA GENERALE CONVENZIONATA, DIRITTO DELL'INDIVIDUO.

**RESIDENZIALE  
E VIDEOCONFERENZA**  
4 OTTOBRE 2021  
9 OTTOBRE 2021

**FAD ASINCRONE**  
12 OTTOBRE 2021  
15 NOVEMBRE 2021



SCelta FIDUCIARIA  
PROSSIMITÀ  
DOMICILIARITÀ

**FIMMG**<sup>®</sup>  
Federazione Italiana Medici di Famiglia

**Metis**<sup>®</sup>  
SOCIETÀ SCIENTIFICA DEI MEDICI  
DI MEDICINA GENERALE



# Ruolo dei fitosteroli e di altri integratori alimentari nel controllo della colesterolemia: recenti evidenze

Franca Marangoni  
Nutrition Foundation of Italy, Milano



## Integratori e alimenti funzionali per il controllo della colesterolemia

- **Sostanze e preparati vegetali (*botanicals*)** elencati nell'allegato 1 del DM 9 luglio 2012 (e nella lista BELFRIT) che non hanno claim approvati da EFSA ma effetti fisiologici riconosciuti dal Ministero della Salute (anche metabolismo del colesterolo o dei lipidi)
- **Altre sostanze a effetto nutritivo o fisiologico** (ad esempio i policosanoli) sono riportate in un elenco ad hoc che viene aggiornato periodicamente dal Ministero della Salute.
- **Principi con claim di salute approvati da EFSA** che rivendicano:
  - I. l'effetto nel contribuire al mantenimento di una normale colesterolemia
    - ✓ Monascus purpureus (riso rosso fermentato) – monacolina K
    - ✓ alcune fibre (beta-glucani da orzo e avena oltre a pectine, glucomannano e gomma di guar)
    - ✓ steroli e stanoli vegetali (fitosteroli)
  - II. la capacità del prodotto di ridurre la colesterolemia, sottolineando che alti livelli di colesterolemia rappresentano un fattore di rischio per la cardiopatia ischemica
    - ✓ beta-glucani da orzo e avena
    - ✓ steroli e stanoli vegetali (fitosteroli)

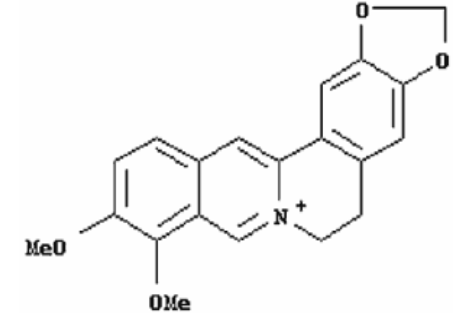


# Berberina

(Hydrastis canadensis, Coptis chinensis,  
Berberis aquifolium, Berberis vulgaris, Berberis aristata)

**Effetto ipolipemizzante: principali evidenze da studi di intervento randomizzati e controllati (RCT) nell'uomo**

**Aspetti da approfondire**



Tipo di studio	Soggetti (Numero, Tipo)	Dose media (range)	Durata media (range)	Effetti osservati
Metanalisi di 14 RCT	n: 1068 Diabete tipo 2	0,5-1,5 g/die	12 settimane (8-24 settimane)	↓C-LDL: -13/-22 mg/dl ↓TG: -19/-45 mg/dl C-HDL: +0,8/+2,7 mg/dl
Metanalisi di 11 RCT	n: 874 Dislipidemia, diabete tipo 2	0,5-1,5 g/die	15 settimane (8-52 settimane)	↓C-LDL: -25 mg/dl ↓TG: -44 mg/dl C-HDL: +1,9 mg/dl
Metanalisi di 6 RCT	n: 451 Dislipidemia	0,6-1,5 g/die	11 settimane (8-17 settimane)	↓C-LDL: -25 mg/dl ↓TG: -35 mg/dl C-HDL: +2,7 mg/dl

↑: aumento, ↓: riduzione, C-HDL: colesterolo HDL, C-LDL: colesterolo LDL, TG: trigliceridi.

Pirro M et al, GIA 2016

- Bassa biodisponibilità orale, variabilità della risposta individuale
- Inibizione CYP 3A4, 2D6, 2D9
- Studi condotti prevalentemente in soggetti asiatici
- Correlazione con la presenza di Akkermansia a livello intestinale

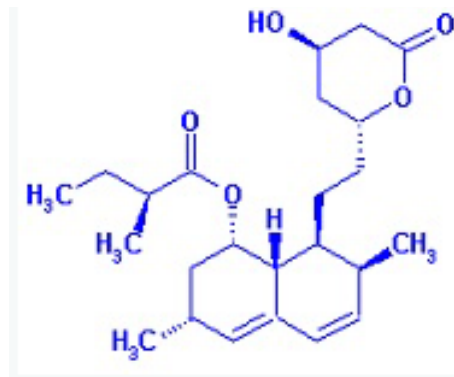


# Riso rosso fermentato (Monacolina K)

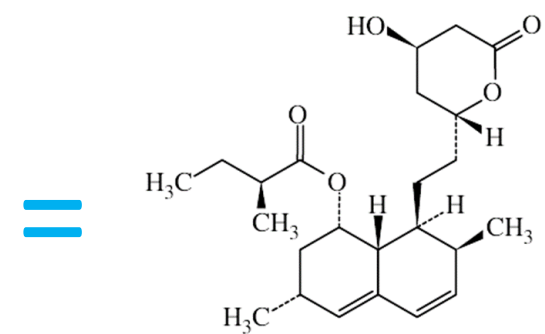
- E' il prodotto della fermentazione del riso soprattutto per opera del *Monascus purpureus*, un micete.
- Il *Monascus purpureus* produce pigmenti rossi, sostanze batteriostatiche, steroli, acidi grassi mono- e polinsaturi e diverse monacoline (circa 0,2%).
- Le monacoline competono strutturalmente con l'HMGC<sub>o</sub>A, precursore del mevalonato, inibendo l'HMGC<sub>o</sub>A reduttasi e quindi la sintesi del colesterolo, riducendo la colesterolemia LDL attraverso un aumento della sintesi di recettori per le LDL e del conseguente aumento della captazione epatica delle LDL stesse.

- La monacolina K è chimicamente indistinguibile dalla Lovastatina

Monacolina K



Lovastatina



=



# Effetto ipolipemizzante del riso rosso fermentato nell'uomo: metanalisi degli studi di intervento randomizzati e controllati (RCT)

Studi (RCT) analizzati	Soggetti		Monacolina K, dose giornaliera	Durata media settimane (range)	Effetti osservati		
	Numero	Affetti da:			C-LDL	TG	C-HDL
93	9.625	Dislipidemia	3-12,4 mg	8 (4-24 )	-28 mg/dl	-36 mg/dl	+5,8 mg/dl
13	804	Dislipidemia	2-11,4 mg	12 (4-24)	-34 mg/dl	-20 mg/dl	No effetto
20	2.811	Dislipidemia, diabete tipo 2, CHD, ipertensione	4,8-24 mg	23 (4-168)	-39 mg/dl	-23 mg/dl	+2,7 mg/dl
21	4.558	Iipertensione	(RRF 1,2-1,8 g)	4-234	-24 mg/dl	No effetto	No effetto

C-LDL: colesterolo LDL, C-HDL: colesterolo HDL, TG: trigliceridi, CHD: malattia coronarica, RRF: riso rosso fermentato

# Riso rosso fermentato: aspetti di sicurezza

## DRUG SAFETY

### Adverse reactions to dietary supplements containing red yeast rice: assessment of cases from the Italian surveillance system

From April 2002 to September 2015, out of 1261 total reports, 52 reports concerning 55 ARs to RYR dietary supplements were collected. ARs consisted in myalgia and/or increase in creatine phosphokinase (19), rhabdomyolysis (1), liver injury (10), gastrointestinal reactions (12), cutaneous reactions (9) and other reactions (4). Women were involved in 70% of cases.

In 13 cases, the reactions were taking other medicinal products (73%), rechallenge certain (1), probable (3), unassessable (2).

Similar distribution emerged

The potential safety signal hypothesis that the safe

### Scientific opinion on the safety of monacolins in red yeast rice

- ... **monacolin K in lactone form is identical to lovastatin**, the active ingredient of several medicinal products authorised for the treatment of hypercholesterolaemia in the EU.
- ... the available information on the adverse effects reported in humans were judged to be sufficient to conclude that

... food supplements were **use level of 10 mg/day.**

**Adverse reactions have been at intake levels as low as**

L 293/4 IT Gazzetta ufficiale dell'Unione europea 14.11.2019

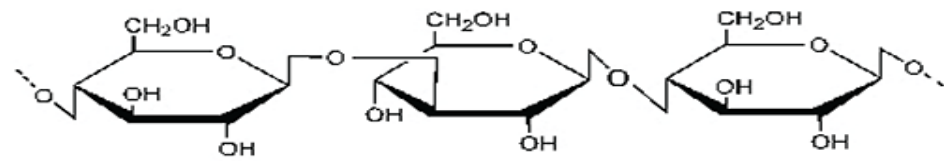
#### ALLEGATO

L'allegato del regolamento (CE) n. 1881/2006 è così modificato:

1) nell'allegato, parte 2, del regolamento (CE) n. 1881/2006 la voce 2.8.1 è sostituita dalla voce seguente:

Prodotti alimentari (*)	Tenori massimi (µg/kg)
2.8	<b>Citrinina</b>
2.8.1	Integratori alimentari a base di riso fermentato con lievito rosso <i>Monascus purpureus</i> 100*





## Beta-glucani da orzo e avena ed effetto ipolipemizzante in soggetti normo e ipercolesterolemici: metanalisi di studi di intervento randomizzati e controllati (RCT)

Ref.	RCT	Soggetti numero	Dosaggio	Durata media settimane	Effetti osservati	
					Col-LDL (range)	Col-Tot (range)
Abumwaiss 2010	11		5 g/die (3-12 g/die)	4-12	-10 mg/dL (da -13 a -8 mg/dL)	-12 mg/dL (da -15 a -8 mg/dL)
Tiwari 2011	20	1154	1,2-10 g/die	3-12	-25 mg/dL (da -30 a -20 mg/dL)	-23 mg/dL (da -27 a -19 mg/dL)
Whitehead 2014	28		≥3 g/die (3-12,4 g/die)	6	-10 mg/dL (da -12 a -8 mg/dL)	-8 mg/dL (da -14 a -9 mg/dL)
Zhu 2015	17	916 HC			-8 mg/dL (da -10 a 5 mg/dL)	-10 mg/dL (da -13 a -7 mg/dL)
Ho 2016	56	3974	3,5 g/die (0,9-10,3 g/die)	6 (3-12)	-7 mg/dL (da -9 a -5 mg/dL)	Non HDL-C -8 mg/dL (da -10 a -6 mg/dL)



# I fitosteroli: fonti alimentari

## Contenuto medio in alcuni alimenti

Alimento	Fitosteroli (mg/100g)
Olio di mais (raffinato)	909
Olio di colza (raffinato)	668
Olio di soia (raffinato)	320
Olio d'oliva extra-vergine	154
Pane integrale	86
Broccoli	39
Arance	24
Carote	16
Mele	13
Pomodori	5

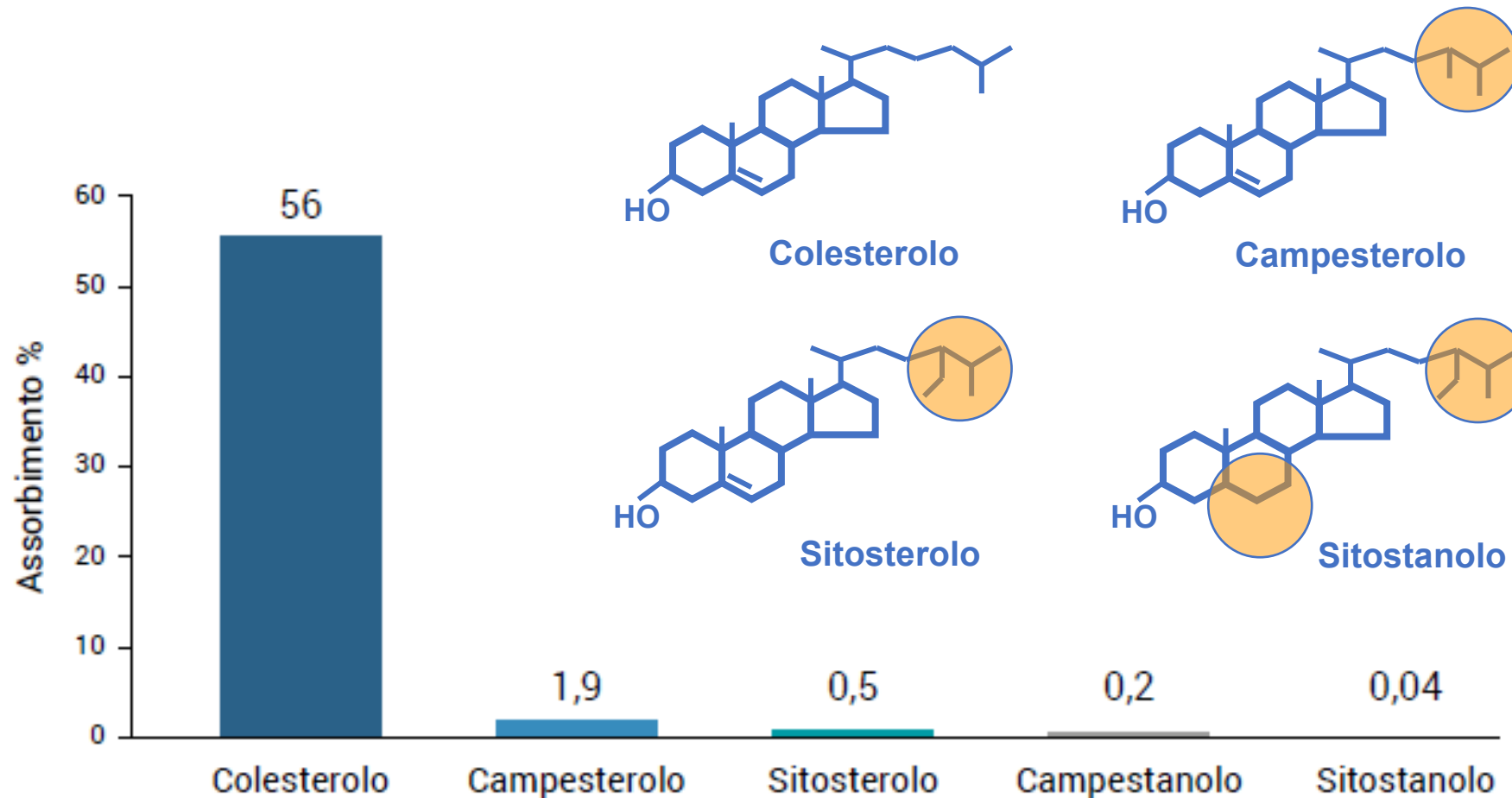
## Livelli medi di assunzione con la dieta

	Fitosteroli (mg/die)	Colesterolo (mg/die)
Netherlands Cohort Study	240-280	
EPIC Norfolk	303-310	260
FINDIET survey	237-305	201-284

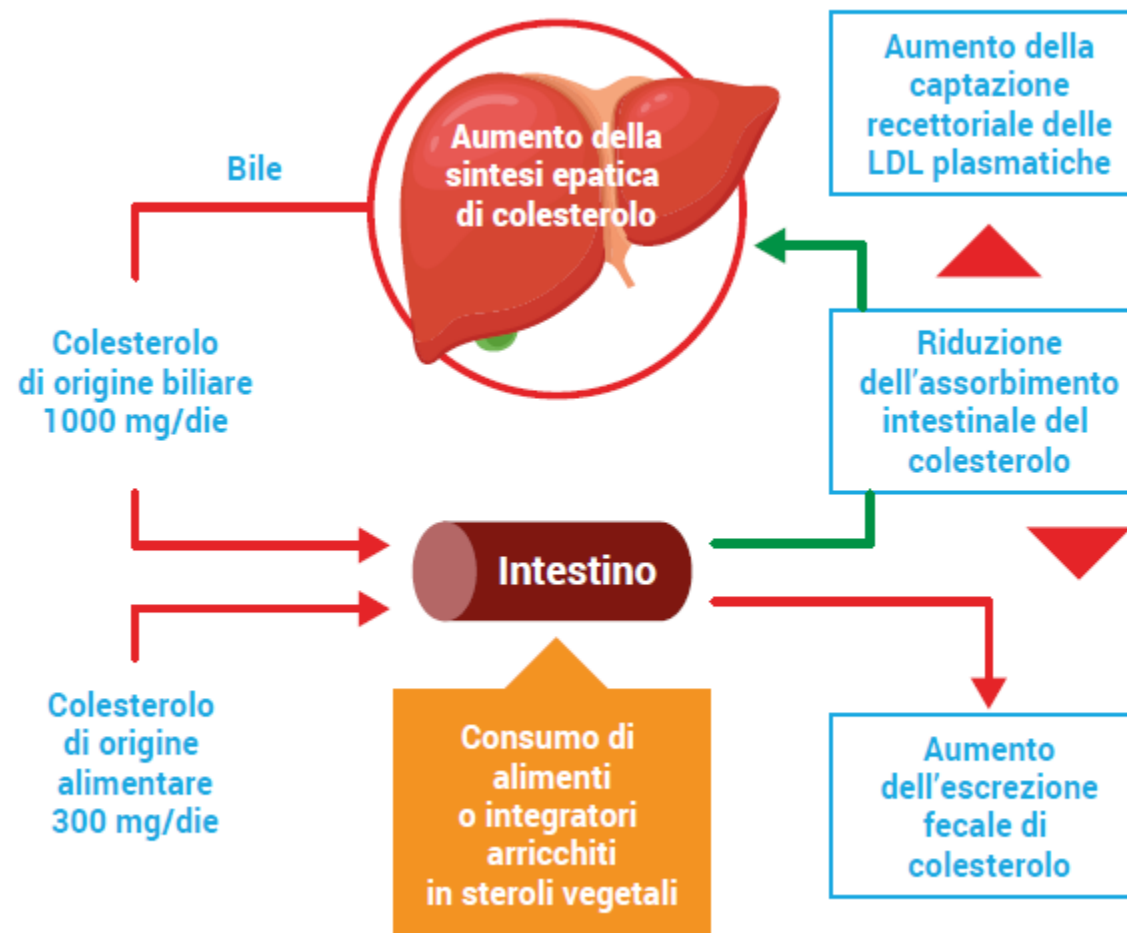
Normen et al., Am J Clin Nutr, 2001; Andersson et al., Eur J Clin Nutr, 2004; Valsta et al., Br J Nutr, 2004



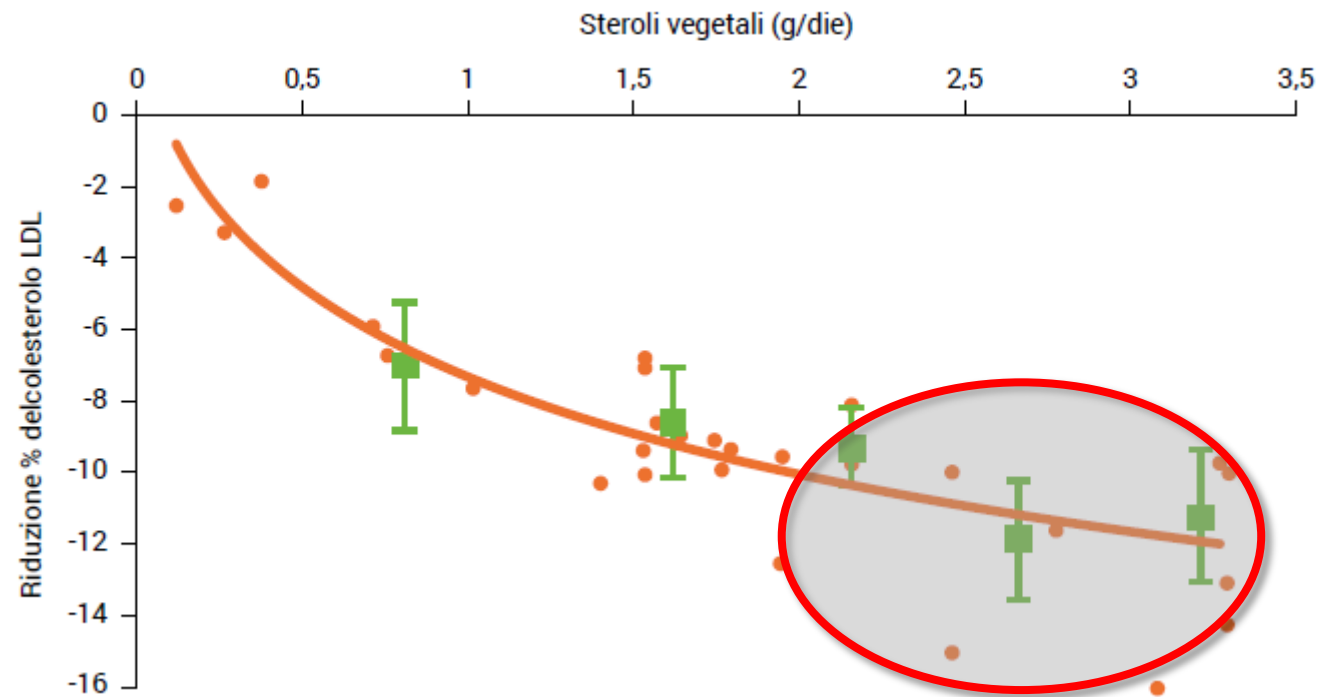
# Assorbimento intestinale dei fitosteroli e del colesterolo a confronto



## Effetto dei fitosteroli sul metabolismo del colesterolo



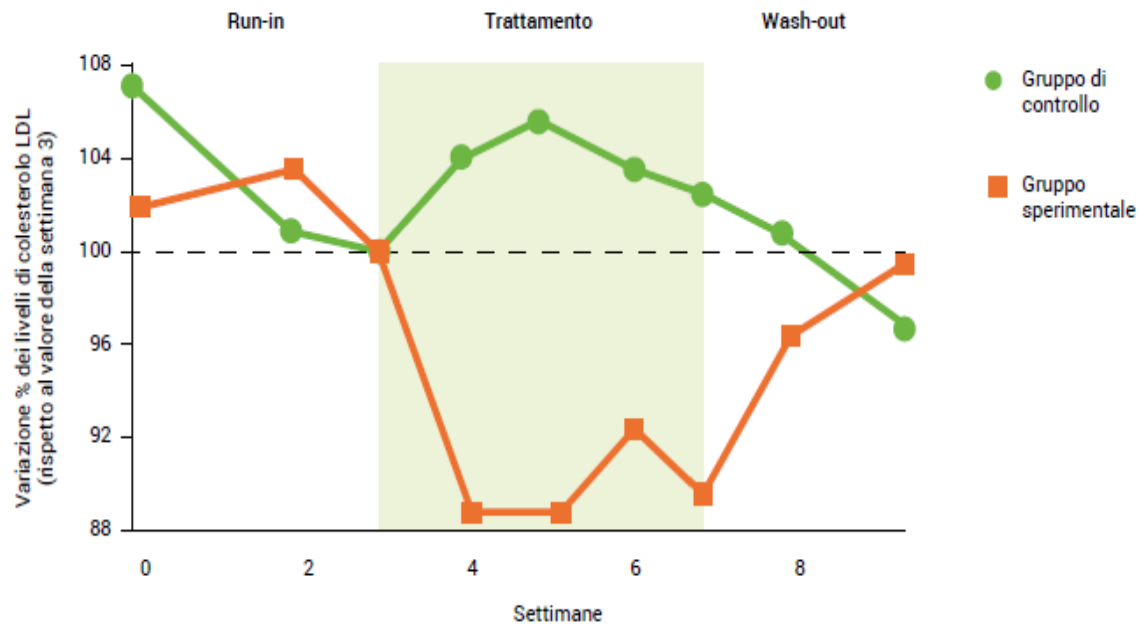
- Riduzione della colesterolemia con steroli vegetali
- : risultati di ~ 30 studi controllati vs placebo condotti con margarine arricchite in steroli vegetali; ■: dati (media + 95% IC) dalla metanalisi di 41 studi con steroli o stanoli vegetali



# Variabili che condizionano l'efficacia dei fitosteroli

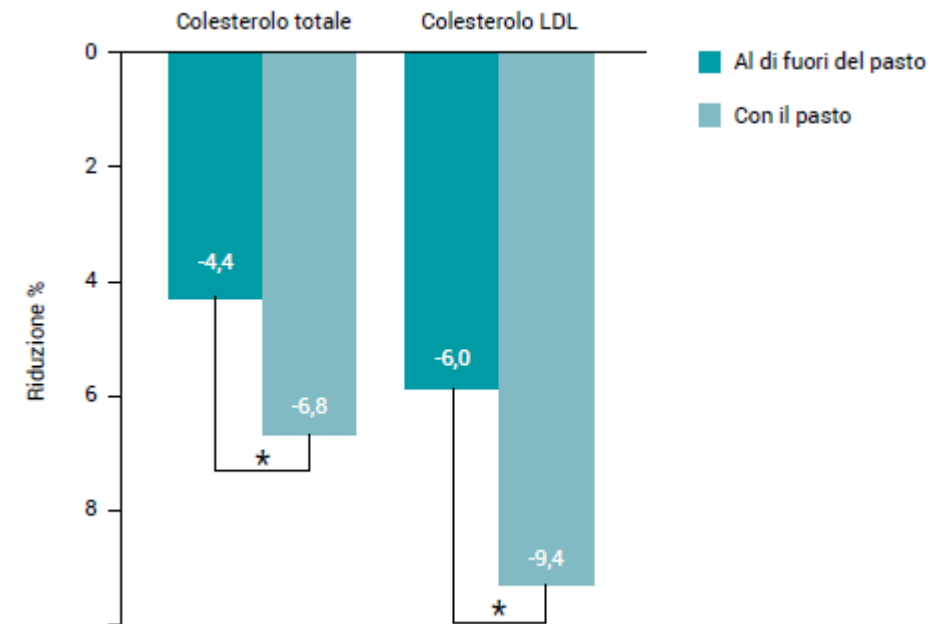
## Regolarità e continuità dell'assunzione

I livelli di colesterolo LDL diminuiscono con l'assunzione di uno yogurt arricchito in steroli vegetali, ma ritornano ai valori basali dopo 3 settimane di sospensione della supplementazione



## Consumo ai pasti principali

L'effetto è significativamente più basso se l'assunzione avviene al di fuori dei pasti o con pasti troppo leggeri



L'effetto dei fitosteroli sul colesterolo LDL è additivo a quello di una dieta a basso tenore di saturi e del trattamento con statine



# Effetti dei fitosteroli e comunicazione al consumatore: aspetti di carattere regolatorio

Effetto	Condizioni d'uso	Indicazioni al consumatore
<p>Contribuiscono <b>al mantenimento dei livelli di colesterolo</b> nel sangue.</p>	<p>L'effetto benefico si ottiene con l'assunzione giornaliera di <b>almeno 0,8 g</b> di steroli/stanoli vegetali.</p>	
<p>Contribuiscono <b>alla riduzione dei livelli di colesterolo</b> nel sangue. L'ipercolesterolemia costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo di cardiopatie coronariche.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'effetto benefico si ottiene con l'assunzione quotidiana di <b>almeno 1,5-3 g</b> di steroli/stanoli vegetali.</li> <li>• Si può fare riferimento alla portata dell'effetto solo per alimenti delle categorie seguenti: margarine spalmabili, prodotti lattiero-caseari, maionese e salse da insalata.</li> <li>• Quando si fa riferimento alla portata dell'effetto, si deve indicare al consumatore               <ul style="list-style-type: none"> <li>• l'intera fascia "da 7 a 10 %" per alimenti che assicurano un'assunzione giornaliera di 1,5-2,4 g di steroli/stanoli vegetali, oppure</li> <li>• l'intera fascia "da 10 a 12,5 %" per alimenti che assicurano un'assunzione giornaliera di 2,5-3 g di steroli/stanoli vegetali</li> <li>• il tempo necessario ad ottenere l'effetto "in 2-3 settimane»</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Occorre inoltre               <ul style="list-style-type: none"> <li>• specificare che il prodotto è destinato esclusivamente alle persone che intendono ridurre i livelli di colesterolo nel sangue*</li> <li>• dichiarare in modo ben visibile e leggibile che il prodotto potrebbe risultare inadeguato dal punto di vista nutrizionale per le donne in gravidanza, le donne che allattano e i bambini di età inferiore a 5 anni.</li> </ul> </li> <li>• Il prodotto deve altresì recare l'indicazione che la sua assunzione va prevista nel quadro di una dieta varia e bilanciata, che comporti il consumo regolare di frutta e verdura così da contribuire a mantenere i livelli di carotenoidi.</li> <li>• *Occorre indicare che va evitato il consumo di oltre 3 g/giorno di steroli vegetali/stanoli vegetali aggiunti.</li> </ul>



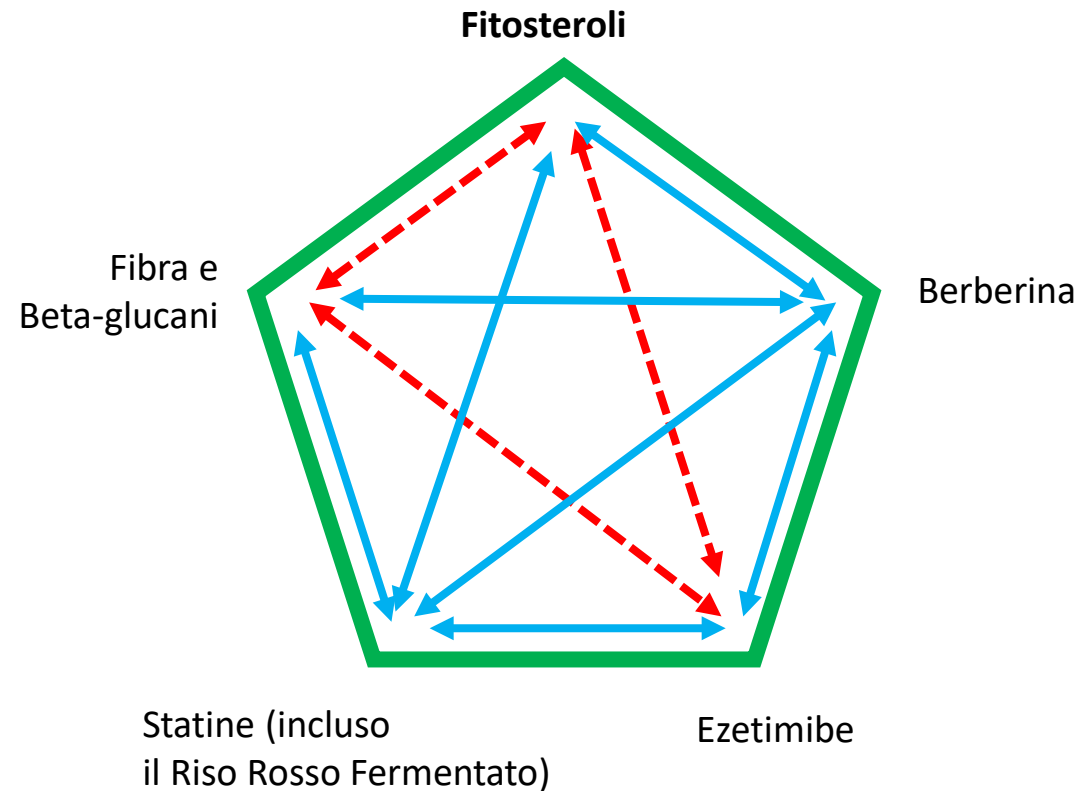
# I fitosteroli: raccomandazioni pratiche

- Usati correttamente, inducono **una riduzione della colesterolemia legata alle LDL dell'ordine del 7-10% per dosaggi tra 1,5 e 2,4 g/die e fino al 12,5% con dosaggi tra 2,5 e 3 g/die**
- **L'effetto è additivo** a quella ottenibile mediante **un'alimentazione appropriata**
- Poiché il colesterolo presente nell'intestino è in larga parte di origine biliare, i fitosteroli sono efficaci anche nei soggetti che introducono quote ridotte o trascurabili di colesterolo con gli alimenti
- L'assunzione deve essere continuativa; l'effetto sul profilo lipidico si manifesta dopo circa 3 settimane, ma si mantiene solo se vengono consumati con regolarità.
- Integratori e alimenti arricchiti in fitosteroli vanno assunti in un'unica dose giornaliera, al termine di uno dei pasti principali (pranzo o cena).
- L'assunzione è di solito ben tollerata, senza effetti collaterali di rilievo.
- È opportuno, durante la supplementazione, aumentare l'apporto di frutta e verdura colorate, specie in giallo, arancione e rosso.





# Possibili combinazioni dei fitosteroli con altri integratori o farmaci attivi sulla colesterolemia



Frecce azzurre: combinazioni appropriate. Frecce rosse tratteggiate: combinazioni non raccomandate.



*Nutrients* 2021, 13, 2810. <https://doi.org/10.3390/nu13082810>







*nutrients*



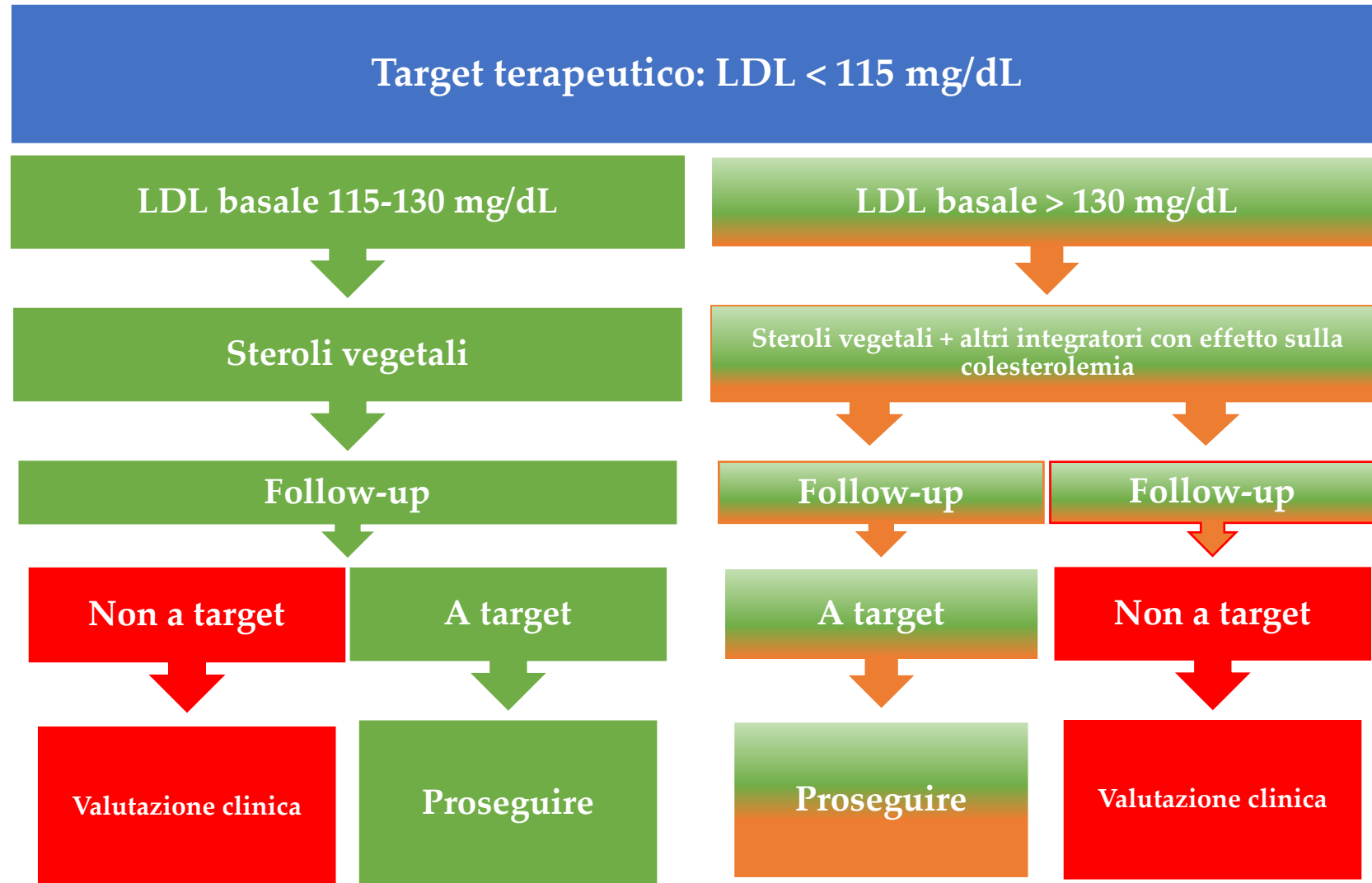
*Review*

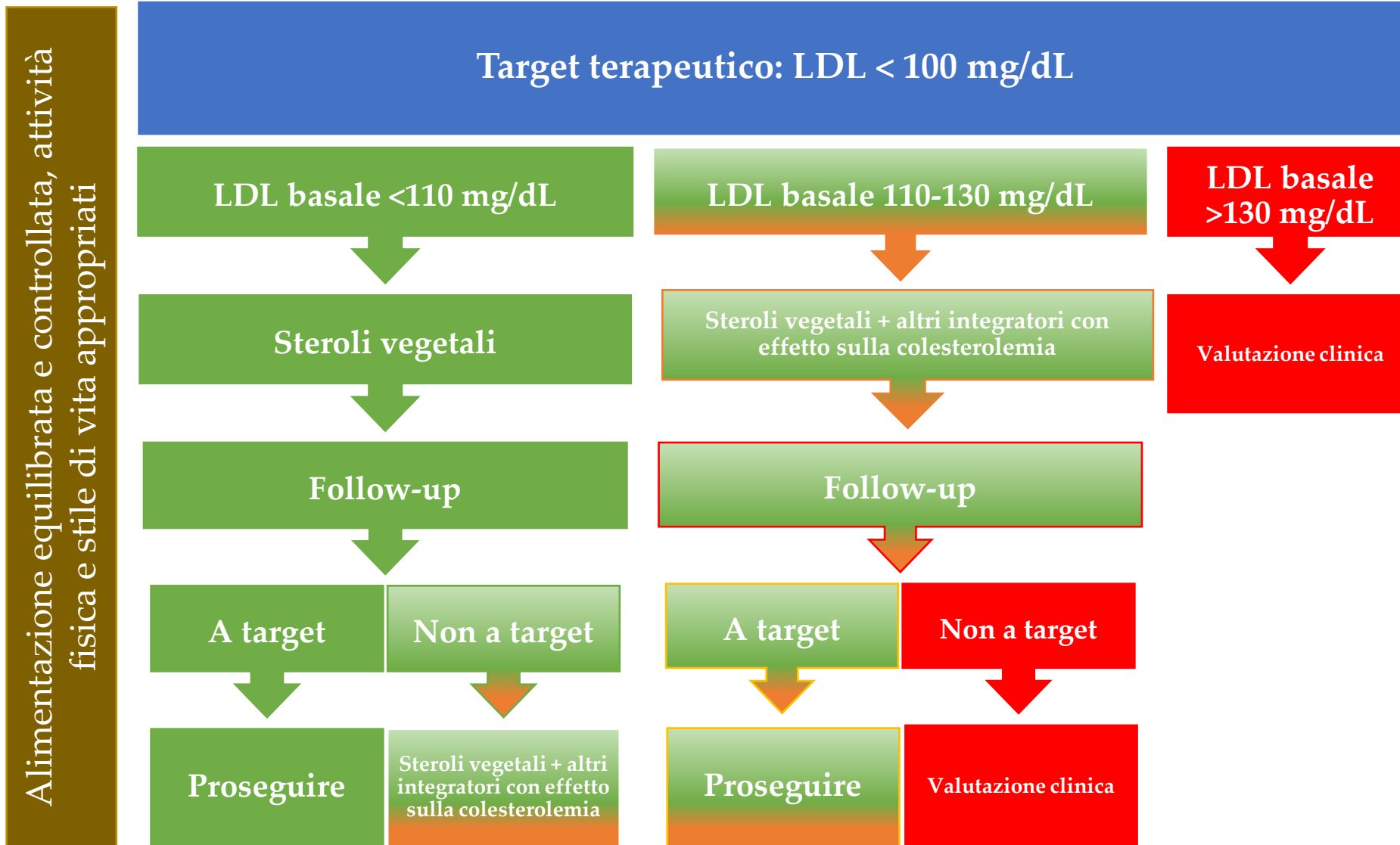
# Phytosterols, Cholesterol Control, and Cardiovascular Disease

Andrea Poli <sup>1,\*</sup>, Franca Marangoni <sup>1</sup> , Alberto Corsini <sup>2,3</sup> , Enzo Manzato <sup>4</sup>, Walter Marrocco <sup>5</sup>,  
Daniela Martini <sup>6</sup> , Gerardo Medea <sup>7</sup> and Francesco Visioli <sup>8,9</sup> 



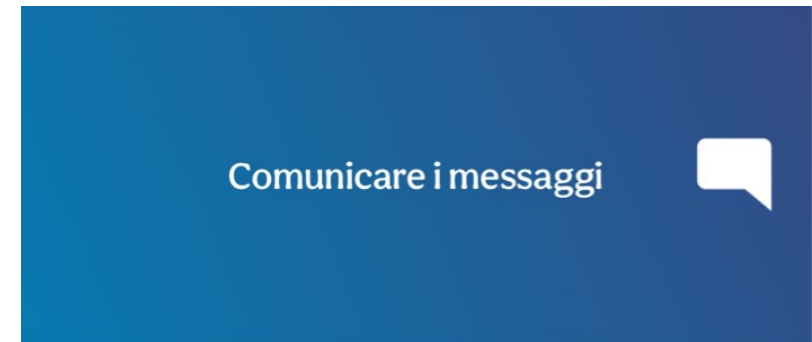
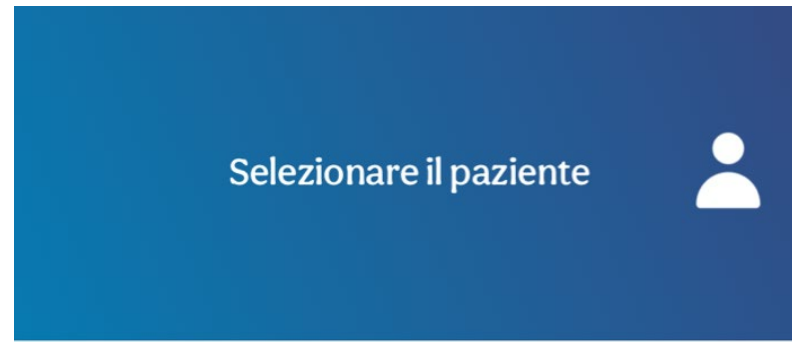
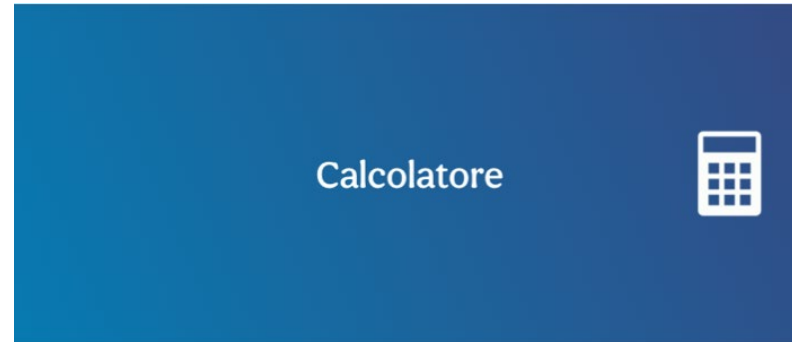
Alimentazione equilibrata e controllata, attività fisica e stile di vita appropriati







# Fitosteroli e colesterolo: come, quando, perché





ESC

European Society  
of Cardiology

European Heart Journal (2021) 42, 3227–3337  
doi:10.1093/eurheartj/ehab484

ESC GUIDELINES

## 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

4.3.2.4.8. Functional foods. Functional foods containing phytosterols (plant sterols and stanols) are effective in lowering LDL-C levels by an average of 10% when consumed in amounts of 2 g/day.<sup>448</sup> The effect is in addition to that obtained with a low-fat diet or use of statins. No studies with clinical endpoints have been performed yet.

Red yeast rice supplements are not recommended and may even cause side-effects.<sup>449</sup>



# Riassumendo

- Gli alimenti funzionali e gli integratori (o nutraceutici) impiegati nel controllo della colesterolemia sono classificati, sul piano normativo, come alimenti, e devono quindi rispettare la normativa pertinente.
- Solo per alcuni principi sono stati approvati da EFSA e autorizzati a livello comunitario claim di salute
- I prodotti a base di riso rosso fermentato contengono monacolina K, chimicamente indistinguibile dalla lovastatina, che ne giustifica l'efficacia sulla colesterolemia LDL e gli effetti collaterali talora rilevati con il loro impiego.
- I beta-glucani da orzo e avena, alla dose di almeno 3 g/die, riducono la colesterolemia LDL (a dosi più elevate, controllano la glicemia postprandiale).
- I fitosteroli inibiscono l'assorbimento del colesterolo nell'intestino, riducendo i livelli del colesterolo LDL mediamente del 10% (7-12,5%) per dosi di somministrazione di 1,5-3 g/die.



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

## 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>h\*</sup>, Francesco Visioli<sup>i</sup>.

*\* Durante la stesura 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

### INDICE

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





GRAZIE  
PER L'ATTENZIONE

