

Libro Bianco

sul latte e i prodotti lattiero caseari

**Efficacia e sicurezza d'uso
degli alimenti contenenti fitosteroli**

Rapporti ISTISAN 07/56

Istituto Superiore di Sanità

ASSOLATTE ha ritenuto opportuno invitare l'Istituto Superiore di Sanità, il principale centro di ricerca, controllo e consulenza scientifico-tecnica in materia di sanità pubblica in Italia, a svolgere una ricerca sui fitosteroli e sulla loro efficacia e sicurezza d'uso negli alimenti, per avere sul tema un'opinione di assoluta imparzialità scientifica.

Lo studio è stato completato a fine 2007 e pubblicato in formato cartaceo e on-line dall'Istituto Superiore di Sanità^(*). ASSOLATTE considera utile incentivarne la diffusione, attraverso la ristampa e la divulgazione.

Questa pubblicazione fa seguito al “Libro Bianco sul latte e i prodotti lattiero caseari”, testo di consenso realizzato grazie alla collaborazione tra le Istituzioni e l'Industria lattiero-casearia italiana rappresentata da ASSOLATTE e che costituisce uno strumento di informazione chiaro e corretto sulle produzioni lattiero-casearie e le loro peculiarità, contenente dati e informazioni sia di tipo scientifico che nutrizionale pubblicato nel 2006.

ASSOLATTE è sempre più convinta che la corretta ed aggiornata informazione costituisca un diritto irrinunciabile di tutti: delle aziende che producono alimenti e che fanno ricerca per assicurare prodotti sicuri, tanto tradizionali quanto nuovi e innovativi e che devono poter contare su strumenti validi e riconosciuti e dei consumatori che fanno scelte alimentari sempre più accurate. La ricerca portata a termine dall'Istituto rappresenta un nuovo tassello per una corretta e riconosciuta informazione.

Nelle pagine seguenti viene, quindi, riportato integralmente il Rapporto realizzato dall'Istituto: Rapporto ISTISAN 07/56 “Efficacia e sicurezza d'uso degli alimenti contenenti fitosteroli”.

Il volume entra a far parte della Collana dei testi scientifico-informativi di ASSOLATTE tra cui il “Libro Bianco sul latte ed i prodotti lattiero caseari” alla cui realizzazione ha partecipato anche l'Istituto Superiore di Sanità.

*Avv. Adriano Hribal
Delegato Presidenza*

* Il documento è stato pubblicato dall'ISS su:
www.iss.it/binary/publ/cont/1123-3117_2007_1_07_56.1205324769.pdf
www.fimmg.org/alimentazione/approfondimenti_mese.htm

Tra le missioni dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) un posto di rilievo occupa l'informazione agli operatori del SSN su problematiche emergenti e riemergenti nell'ambito della sanità pubblica. A questo scopo da lungo tempo vengono pubblicati dall'ISS i **Rapporti Istisan**, una pubblicazione riservata ai ricercatori dell'ISS che adempie a tale funzione trattando proposte di esperienze che abbiano particolare rilevanza in sede nazionale e/o internazionale; rapporti su attività svolte dall'Istituto; atti di congressi; norme tecniche. Più in generale, dati ed informazioni riconducibili a cinque grandi aree tematiche: ambiente e salute, epidemiologia e sanità pubblica, formazione e informazione, patologie, tecnologie e salute.

Tra le tematiche emergenti in sanità pubblica ha acquisito un ruolo di rilievo il ricorso a fattori nutrizionali per la prevenzione del rischio di malattie cardiovascolari. A questo proposito, all'indomani del riconoscimento comunitario all'uso alimentare dei fitosteroli addizionati a varie tipologie di prodotti, come adiuvanti nel trattamento dell'ipercolesterolemia, è parso di particolare interesse raccogliere informazioni il più possibile esaurienti ed imparziali su importanti aspetti connessi all'utilizzo di prodotti alimentari arricchiti di fitosteroli.

Il rapporto Istisan 07/56 intitolato *Efficacia e sicurezza d'uso degli alimenti contenenti fitosteroli* intende pertanto rappresentare un utile strumento divulgativo per gli operatori del SSN, ed in particolare per i medici di medicina generale che sono chiamati a rispondere a frequenti richieste di chiarimenti da parte dei pazienti, sollecitati quotidianamente da messaggi pubblicitari più o meno esaustivi. In tale rapporto sono stati affrontati non solo i problemi connessi alla natura, composizione, meccanismo di azione e di sicurezza d'uso di tali sostanze ma anche gli aspetti più prettamente clinico-terapeutici attraverso una analisi critica degli studi di intervento.

È con vivo piacere che abbiamo aderito alla iniziativa di Assolatte, l'associazione delle industrie lattiero casearie con la quale questo Istituto ha proficuamente collaborato in pregresse iniziative divulgative, per ristampare il rapporto nell'ambito della collana "Libro Bianco sul latte ed i prodotti lattiero caseari" per promuoverne una più ampia diffusione.

Gli Autori

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Efficacia e sicurezza d'uso
degli alimenti contenenti fitosteroli**

Roberta Di Benedetto, Stefania Giammarioli,
Roberta Masella, Paolo Aureli

Centro Nazionale per la Qualità degli Alimenti e per i Rischi Alimentari

**Rapporti ISTISAN
07/56**

INDICE

1. Fitosteroli	11
1.1. Caratteristiche chimiche.....	11
1.2. Fonti alimentari di fitosteroli	12
1.3. Assorbimento e metabolismo	14
2. Colesterolemia e rischio cardiovascolare	17
3. Strategie per il controllo della colesterolemia	20
3.1. Approccio farmacologico.....	20
3.2. Approccio dietetico	20
4. Fitosteroli e riduzione del colesterolo	21
4.1. Meccanismo d'azione ipocolesterolemizzante.....	21
4.2. Studi clinici sull'efficacia dei fitosteroli	22
4.2.1. Dose efficace	23
4.2.2. Numero di somministrazioni giornaliere	24
4.2.3. Tipo di veicolo	25
5. Sicurezza d'uso degli alimenti addizionati con fitosteroli	26
5.1. Sicurezza d'uso dei fitosteroli.....	26
5.1.1. Studi tossicologici e clinici	26
5.1.2. Attività estrogenica	28
5.1.3. Interazioni con altri nutrienti	29
5.2. Problematiche aperte.....	30
5.2.1. Aumento dei livelli plasmatici di fitosteroli e induzione dell'aterosclerosi.....	30
5.2.2. Potenziale allergenicità delle miscele di fitosteroli/fitostanoli derivate dalla soia.....	32
6. Prodotti addizionati con fitosteroli	33
6.1. Normativa comunitaria	33
6.2. Tipologie di prodotti	33
6.3. Indicazioni per un corretto uso dei prodotti addizionati con fitosteroli	34
7. Linee guida per una alimentazione finalizzata alla riduzione dell'incidenza di patologie cardiovascolari	35
Conclusioni	41
Bibliografia	42

1. FITOSTEROLI

1.1. Caratteristiche chimiche

I fitosteroli sono composti lipofili della famiglia dei triterpeni, ampiamente distribuiti nel regno vegetale, le cui proprietà ipocolesterolemizzanti sono note fin dagli anni '50 (1). Essi hanno una struttura analoga a quella del colesterolo costituita da un anello tetraciclico (ciclopentafenantrene) e da una lunga catena laterale flessibile in corrispondenza dell'atomo di carbonio C-17. Dal colesterolo differiscono per la presenza di gruppi metilici o etilici nella catena laterale in corrispondenza del carbonio C-24 (Figura 1). Nei vegetali sono presenti anche steroli saturi, denominati stanoli, che sono caratterizzati dall'assenza del doppio legame in posizione Δ -5 sull'anello sterolico e sono meno abbondanti in natura dei corrispondenti insaturi (Figura 1) (2, 3). Nella dizione comune fitosteroli e fitostanoli vengono in genere indicati come un'unica classe di composti.

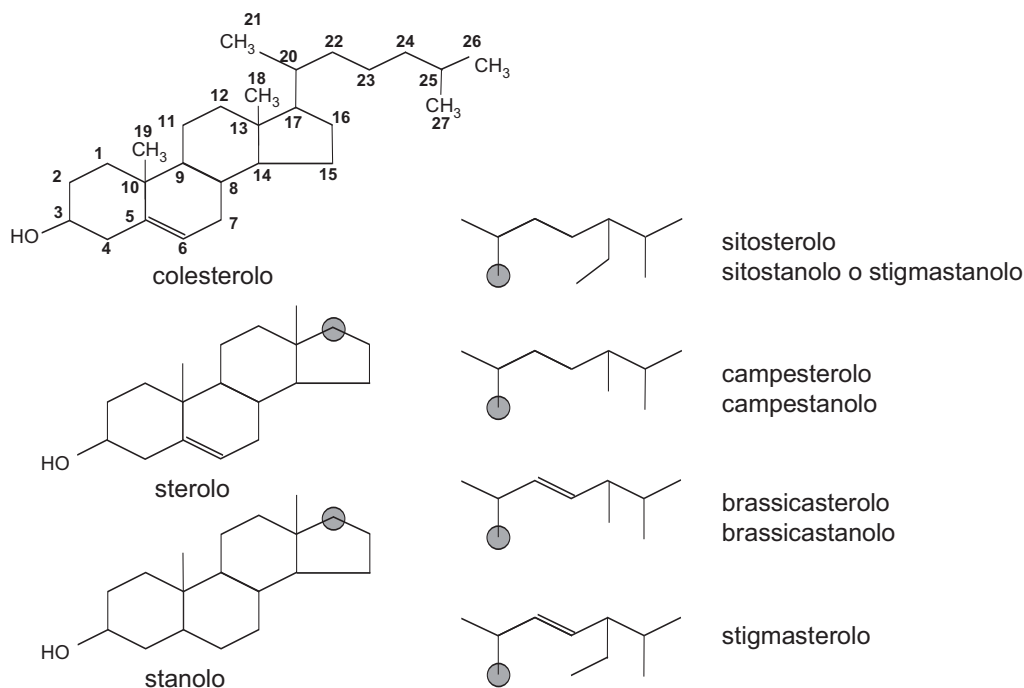


Figura 1. Struttura chimica dei più comuni steroli e stanoli vegetali

Gli steroli nelle piante possono esistere in forma libera o coniugata. Il gruppo idrossile in posizione 3 può, infatti, essere esterificato con un acido grasso o un acido fenolico originando steril esteri, oppure può essere legato con legame β alla posizione 1' di un carboidrato per formare sterilglicosidi o sterilglicosidi acilati. In questi ultimi la posizione 6' del carboidrato è esterificata con un acido grasso a lunga catena (Figura 2) (2).

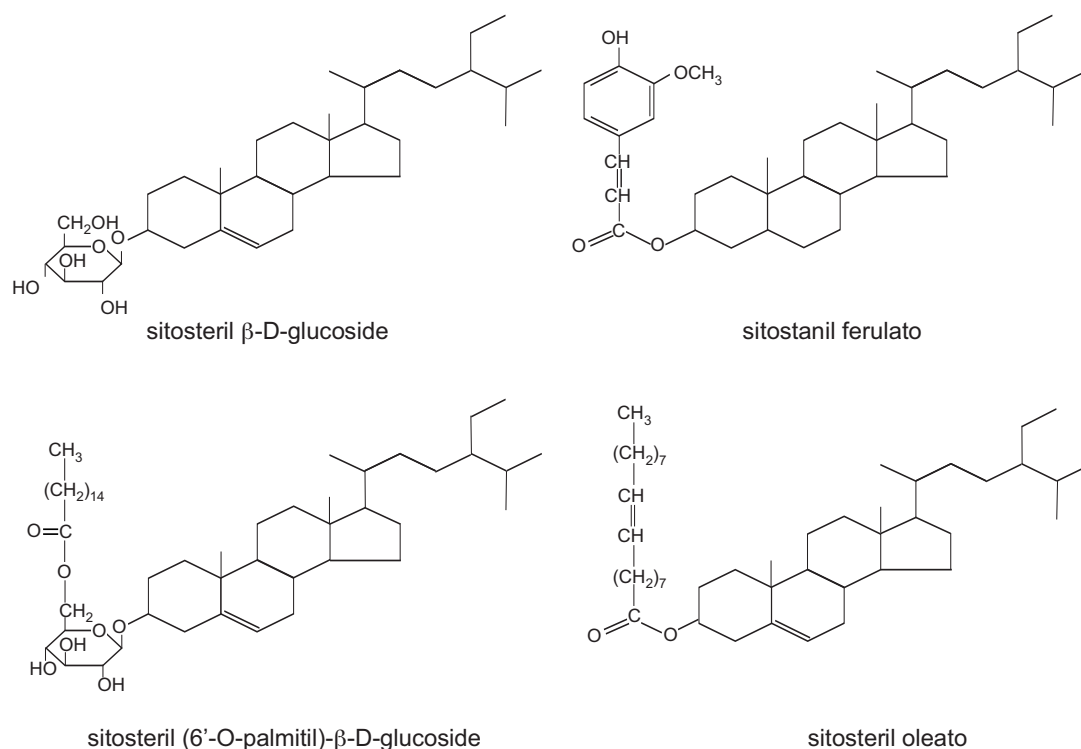


Figura 2. Struttura chimica dei più comuni steroli e stanoli vegetali in forma coniugata

1.2. Fonti alimentari di fitosteroli

I fitosteroli non possono essere sintetizzati per via endogena nell'uomo e derivano quindi esclusivamente dalla dieta. Sebbene siano stati identificati più di 250 fitosteroli diversi, i più comuni sono sitosterolo, campesterolo e stigmasterolo, che rappresentano in media rispettivamente il 65, 30 e 3% dell'apporto dietetico (4), ma anche brassicasterolo e Δ5- e Δ7-avenasterolo (3).

Gli alimenti con il maggior contenuto di steroli vegetali sono gli oli vegetali, seguiti dalla frutta a guscio e da cereali e loro derivati. I vegetali e la frutta non sono generalmente considerati fonti altrettanto buone di steroli, ma all'interno di questi gruppi esiste una considerevole variabilità. Tra i vegetali i contenuti più elevati si riscontrano in broccoli, cavolini di Bruxelles, cavolfiori, olive verdi e nere, mentre, tra i frutti, solo il frutto della passione contiene livelli elevati di steroli. Nella Tabella 1 sono riportati i contenuti in fitosteroli e fitostanoli delle principali fonti alimentari.

Nei Paesi occidentali l'apporto con la dieta è simile a quello del colesterolo (150-400 mg/die) aumentato di circa il 50% nel caso delle diete vegetariane. L'apporto dietetico di fitostanoli è molto inferiore, pari a circa 50 mg/die (5).

Importanti fonti di steroli e/o stanoli vegetali, utilizzate nella preparazione degli alimenti arricchiti, sono rappresentate da sottoprodotti ottenuti nella lavorazione degli oli vegetali o della polpa di legno (tallolio).

Tabella 1. Contenuto medio di steroli e stanoli vegetali* in alcuni gruppi di alimenti (mg/100g)

Alimento	Steroli/stanoli totali (mg/100g)*
Grassi e olii	
Margarina	217 (92-721)
Olio di arachide	258
Olio di colza	668
Olio di germe di grano	919
Olio di girasole	411
Olio di mais	909
Olio di oliva	154
Olio di palma	39
Olio di soia	320
Olio di vinaccioli	215
Frutta a guscio e semi	
Arachidi	104
Mandorle	183
Nocciole	138
Noci	127
Pistacchi	276
Semi di sesamo	360
Semi di girasole	300
Cereali	
Frumento	69
Frumento (farina)	28
Frumento (farina integrale)	70
Frumento (crusca)	200
Frumento (pane)	44
Frumento (pane integrale)	86
Frumento (germe)	344
Grano saraceno (farina)	99
Mais (farina)	52
Riso	30
Riso (farina)	23
Segale	69
Segale (farina)	86
Corn flakes	22
Muesli	63
Riso soffiato	20
Crackers	67
Frutta	
Ananas	17
Anguria	1
Arance	24
Clementine	16
Fichi	22
Frutti della passione	44
Limoni	18
Kiwi	9
Mele	13
Melone	2
Pere	12
Pesche	15
Pompelmo	18

segue

continua

Alimento	Steroli/stanoli totali (mg/100g)*
Vegetali	
Broccoli	39
Carote	16
Cavolini di Bruxelles	43
Cavolfiore	40
Cipolle	8
Finocchi	10
Funghi	18
Olive, verdi	35
Olive, nere	50
Patate (bollite)	4
Peperoni, verdi	7
Pomodori	5
Porri	8
Sedani	17

* Somma di sitosterolo, campesterolo, stigmasterolo, sitostanolo e campestanolo

Fonti: Normén *et al. Eur J Nutr* 1999;38(2):84-9; Normén *et al. J Food Comp Anal* 2002; 15:693-704.
Normén *et al. J Food Comp Anal* 2007;20:193-201.

1.3. Assorbimento e metabolismo

Colesterolo e fitosteroli, sebbene abbiano una struttura simile, vengono assorbiti e metabolizzati dall'organismo umano con efficienza diversa. Infatti, mentre l'assorbimento del colesterolo varia da individuo a individuo tra il 20 e l'80%, con un valore medio che si aggira intorno al 60%, l'assorbimento netto dei fitosteroli è di circa il 2-5%. Conseguentemente, i livelli plasmatici di fitosteroli sono molto bassi e si aggirano intorno allo 0,10-0,14% di quelli del colesterolo. I fitostanoli vengono assorbiti in modo ancora meno efficiente ed i loro livelli ematici sono pari a un decimo di quelli dei fitosteroli (6).

La natura della catena laterale legata al C-24 nei fitosteroli ne influenza l'assorbimento: all'aumentare della sua complessità aumenta l'idrofobicità della molecola riducendone l'assorbimento.

I fitosteroli ed il colesterolo giungono nell'intestino tenue con la dieta o attraverso il circolo entero-epatico. Qui, per essere assorbiti, devono essere incorporati in micelle miste che interagendo con la membrana apicale degli enterociti (orletto a spazzola), attraverso il sottile film di muco e acqua, vengono incorporate all'interno di essi (Figura 3).

Il preciso meccanismo molecolare di questo processo non è ancora ben chiarito, tuttavia è stato recentemente scoperto un trasportatore di membrana specifico, denominato Niemann-Pick-C1-Like1 (NPC1L1), che sembra essere il principale accettore del colesterolo (e dei fitosteroli) presente sulla membrana dell'orletto a spazzola degli enterociti. Una volta giunto all'interno dell'enterocita, il colesterolo viene esterificato dall'enzima AcilCoA:Colesterolo Acil Transferasi-2 (ACAT2) per poter entrare a far parte di lipoproteine ricche in trigliceridi chiamate chilomicroni, le quali veicolano i grassi della dieta nel plasma (5, 7, 8) (Figura 4).

Le esigue concentrazioni plasmatiche dei fitosteroli potrebbero dipendere dalla loro scarsa affinità per l'enzima ACAT2. La ridotta esterificazione impedisce, infatti, che i fitosteroli possano essere efficacemente incorporati all'interno dei chilomicroni circolanti.

Il colesterolo e i fitosteroli non esterificati, rimasti nell'enterocita, vengono trasportati di nuovo nel lumen intestinale e, da qui, al fegato tramite il circolo entero-epatico.

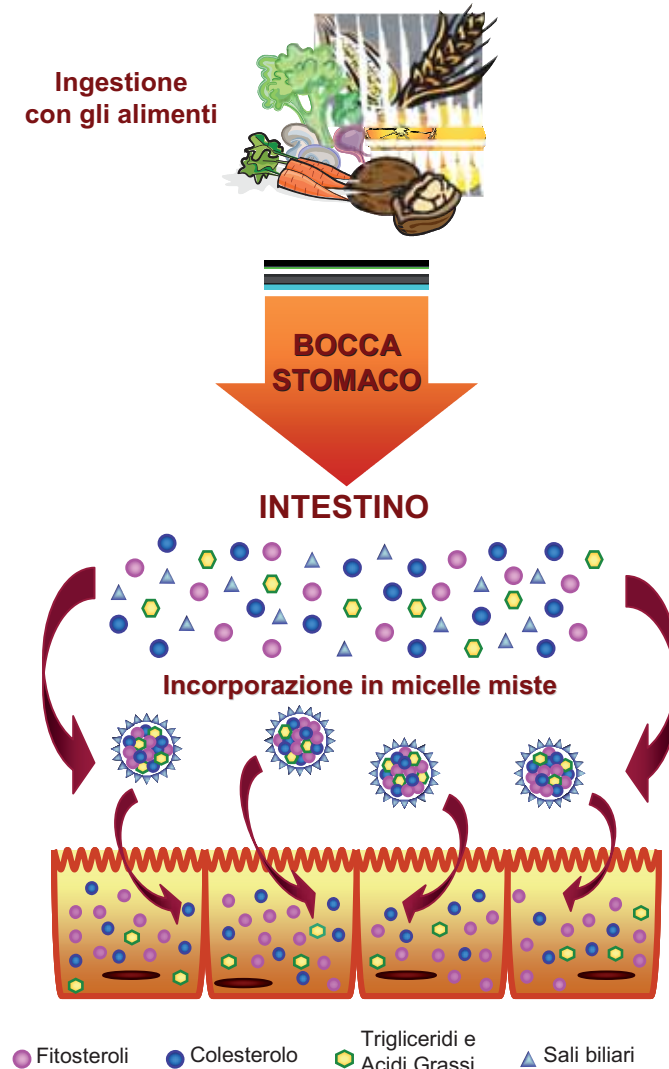


Figura 3. Assorbimento dei fitosteroli

Questo percorso è estremamente importante poiché contrasta l'accumulo di steroli all'interno dell'enterocita, in particolare a livello delle membrane, impedendo l'instaurarsi di fenomeni di perossidazione lipidica con formazione di prodotti citotossici. L'efflusso di colesterolo e di fitosteroli dall'enterocita è mediato da pompe specifiche (Sterolin pump 1 e 2) contenenti trasportatori della famiglia degli "ATP-binding cassette transporters" o ABC *transporter*, quali ABCG5 e ABCG8, la cui trascrizione viene regolata dalla concentrazione intracellulare di ossisteroli attraverso il recettore Liver X (LXR) (Figura 4). È da sottolineare che gli ABC *transporter* sono presenti anche nel fegato dove regolano l'escrezione dei fitosteroli e di colesterolo nella bile. È dimostrato, infatti, che i fitosteroli non vengono metabolizzati ad acidi

biliari nel fegato e che la velocità di escrezione è opposta a quella di assorbimento: il sitosterolo viene escreto più velocemente del campesterolo, che, a sua volta, viene escreto più velocemente del colesterolo (5, 7, 8).

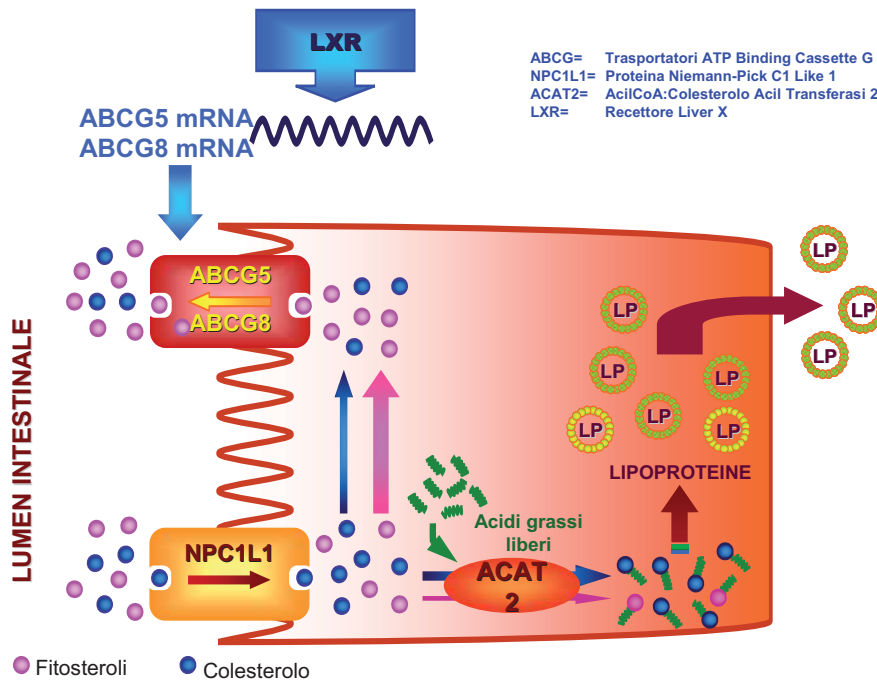
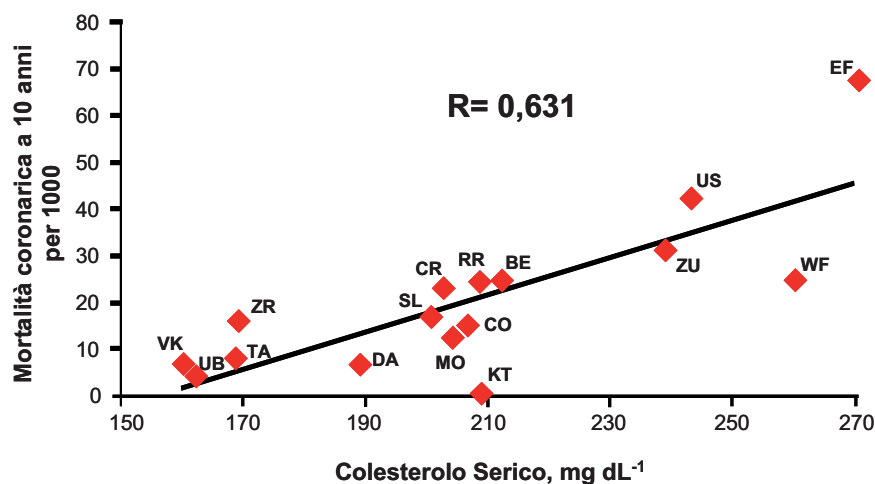


Figura 4. Destino metabolico dei fitosteroli nell'enterocita

2. COLESTEROLEMIA E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

L'innalzamento dei livelli di colesterolo ematico (ipercolesterolemia) è causato in genere da un problema di regolazione dell'omeostasi del colesterolo, ossia dei delicati equilibri tra assunzione con gli alimenti, biosintesi endogena ed eliminazione con la bile e le feci. Infatti, ad un'alterazione di questi equilibri consegue un accumulo ematico di colesterolo che correla col rischio di malattie cardiovascolari che rappresentano, ad oggi, una delle principali cause di morte nei Paesi più industrializzati.

Per questo motivo grande attenzione è stata rivolta all'identificazione dei principali fattori di rischio per l'insorgenza di malattia cardiovascolare e, in questo contesto, numerose indagini epidemiologiche hanno dimostrato l'esistenza di una relazione tra la mortalità per malattie cardiovascolari e i livelli ematici di colesterolo. Il *Seven Countries Study*, (9, 10) condotto su circa 13.000 individui provenienti da 7 diverse nazioni, ha evidenziato per la prima volta che ad un incremento di 20 mg/dL di colesterolo plasmatico corrispondeva un aumento del 12% dell'incidenza di mortalità cardiovascolare (Figura 5).



US: Stati Uniti; **EF:** Finlandia Orientale; **WF:** Finlandia Occidentale; **ZU:** Zutphen, Olanda; **CR:** Crevalcore, Italia; **MO:** Montegiorgio, Italia; **RR:** Roma, Italia; **DA:** Dalmazia, Croazia; **SL:** Slovenia, Croazia; **VK:** Velika Krsna, Serbia; **ZR:** Zrenjanin, Serbia; **BE:** Belgrado, Serbia; **KT:** Creta, Grecia; **CO:** Corfu, Grecia; **TA:** Tanushimaru, Giappone; **UB:** Uschibuka, Giappone.

Figura 5. Seven Countries Study: relazione tra livelli di colesterolo sierico e mortalità coronarica a 10 anni

Ulteriori evidenze sono state fornite da studi come il *Framingham Heart Study* e il *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT), che hanno confermato la correlazione lineare tra il rischio di eventi ischemici e i valori di colesterolemia, dimostrando inoltre che, per valori superiori a 240 mg/dL di colesterolo nel sangue, la correlazione con la mortalità per malattia cardiovascolare diventava esponenziale (Figure 6 e 7) (11-13).

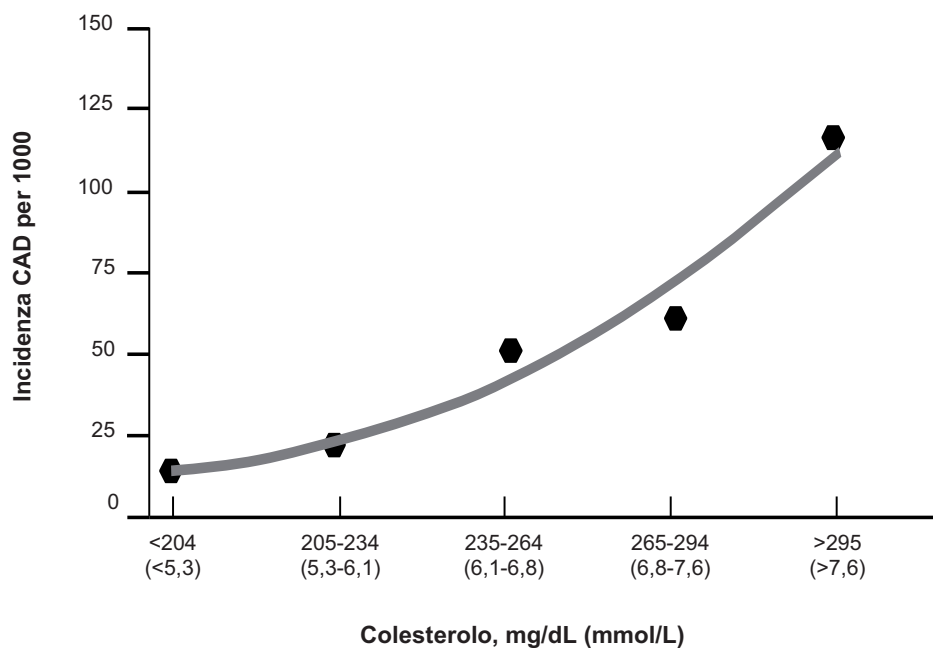


Figura 6. Framingham Heart Study: incidenza di malattia cardiovascolare (CAD) in funzione dei livelli di colesterolemia

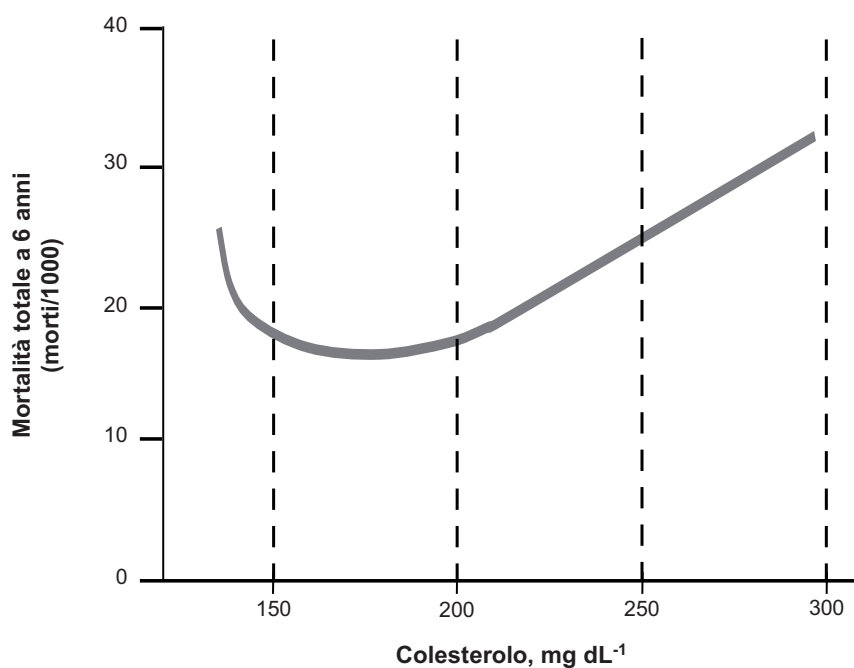


Figura 7. Multiple Risk Factor Intervention Trial: mortalità totale per malattia cardiovascolare in funzione dei livelli di colesterolo

Altri studi epidemiologici hanno permesso un ampliamento delle conoscenze dimostrando il coinvolgimento, oltre che di altri fattori metabolici come i livelli di trigliceridi e di lipoproteine HDL (*High Density Lipoprotein*) (14-16), anche di altri fattori di rischio controllabili (fumo, ipertensione, diabete tipo 2, obesità, sedentarietà) e non (età, sesso, familiarità) evidenziando quindi l'aspetto multifattoriale del rischio cardiovascolare.

3. STRATEGIE PER IL CONTROLLO DELLA COLESTEROLEMIA

3.1. Approccio farmacologico

Le forme di ipercolesterolemia più gravi sono quelle familiari in cui esiste un difetto su base genetica che non consente il corretto mantenimento dei livelli di colesterolo a prescindere dallo stile di vita. In questi casi la terapia più utilizzata è quella farmacologica, che impiega farmaci ipocolesterolemizzanti in grado di agire a diversi livelli sul metabolismo delle lipoproteine. In particolare le statine risultano efficaci nell'abbassare i livelli di colesterolo circolante inibendo l'enzima idrossi-metil-glutaril Coenzima A (HMGCoA) reduttasi, che normalmente regola la sintesi intracellulare di colesterolo.

Tuttavia, in certi casi, per la presenza di polimorfismi dell'HMGCoA reduttasi, target molecolare del farmaco, e/o l'associazione con altri difetti metabolici, la terapia non risulta sufficientemente efficace. In questi casi spesso è necessaria una terapia farmacologica a "doppia inibizione", che prevede la somministrazione di statine insieme ad un inibitore dell'assorbimento del colesterolo alimentare come il 2-azetadinone. Il 2-azetadinone (o Ezetimibe) è una molecola in grado di interagire selettivamente con il trasportatore intracellulare Niemann-Pick-C1-Like1 (NPC1L1), che, come detto nel paragrafo 1.3, è localizzato sulla membrana dell'orletto a spazzola nell'enterocita ed è considerato il principale responsabile dell'assorbimento intestinale del colesterolo (17).

3.2. Approccio dietetico

Negli ultimi decenni, il concetto di nutrizione come strumento chiave nel trattamento della ipercolesterolemia è emerso con forza sia negli Stati Uniti che in Europa. Il primo approccio terapeutico nelle forme lievi si basa, infatti, essenzialmente su modificazioni della dieta e dello stile di vita (aumento del consumo di alimenti vegetali ricchi di fibra, riduzione dell'assunzione di grassi saturi da cibi d'origine animale ed attività fisica costante).

In questo contesto, recenti indicazioni nutrizionali tendono ad incoraggiare il consumo di prodotti addizionati con fitosteroli, ormai facilmente reperibili in commercio (vedi capitolo 7 sulle linee guida). Numerose evidenze scientifiche e cliniche, che saranno ampiamente discusse in seguito, hanno dimostrato, infatti, che i fitosteroli esercitano una significativa azione ipocolesterolemizzante e potrebbero pertanto rappresentare un ulteriore strumento per la riduzione del rischio cardiovascolare.

Anche in caso di severe ipercolesterolemie l'attenzione dei ricercatori si è andata sempre più focalizzando su una strategia terapeutica che abbinati la terapia farmacologica ad un adeguato stile di vita, nell'ambito del quale viene suggerita l'assunzione di prodotti contenenti fitosteroli. Questo potrebbe consentire di ridurre le dosi di farmaci, come le statine, che devono essere assunti per tutta la vita e che non sempre sono ben tollerati. In particolare, gli effetti benefici esercitati dall'assunzione contemporanea di statine e steroli o stanoli vegetali sulla riduzione del colesterolo LDL (*Low Density Lipoprotein*) si sommano, come dimostrato da numerose evidenze scientifiche (18). Ciò suggerisce che pazienti ipercolesterolemici gravi potrebbero consumare dosi più basse di statine in associazione ad alimenti arricchiti con fitosteroli (19).

4. FITOSTEROLI E RIDUZIONE DEL COLESTEROLO

4.1. Meccanismo d'azione ipocolesterolemizzante

Sono stati individuati differenti meccanismi che, agendo su fasi diverse, possono spiegare l'effetto ipocolesterolemizzante dei fitosteroli (Figura 8).

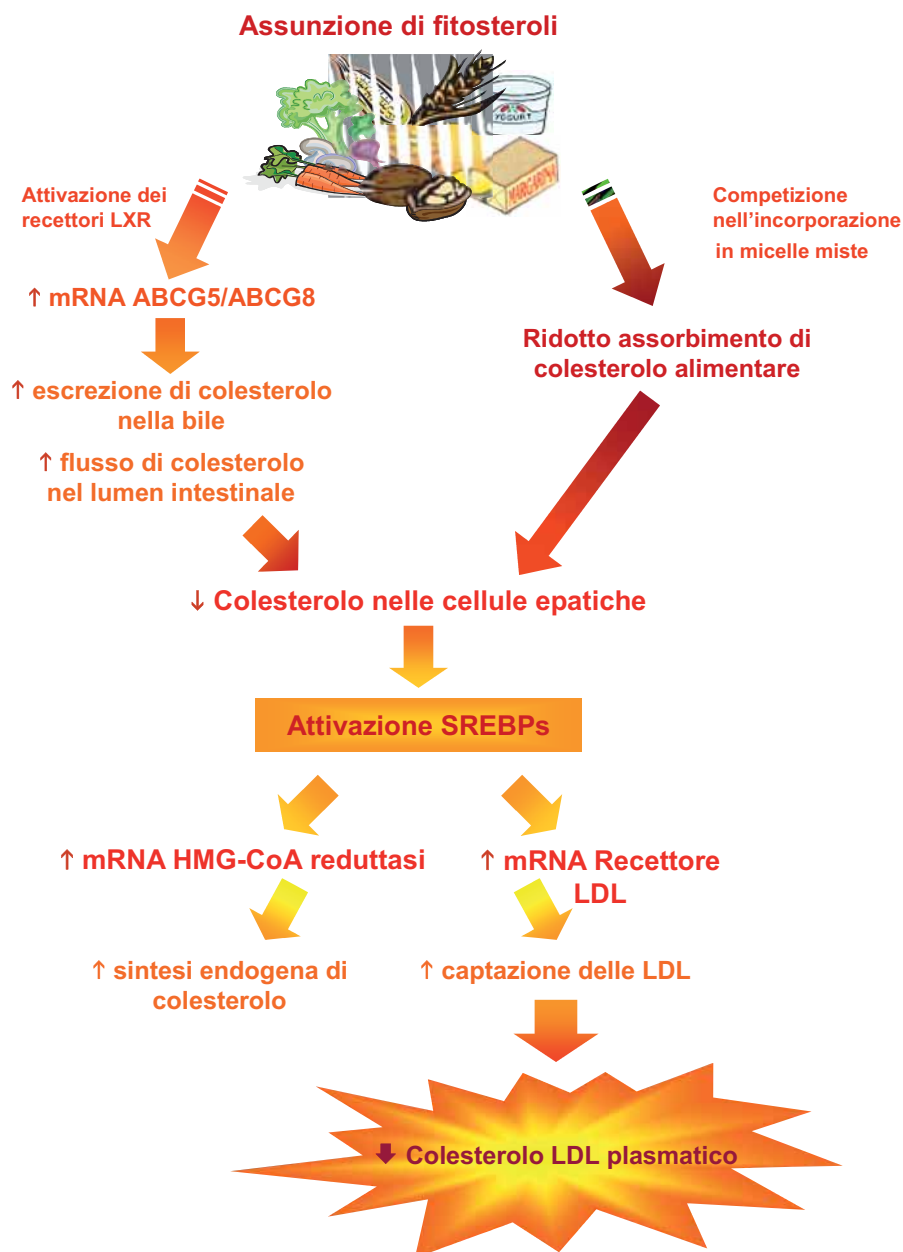


Figura 8. Meccanismo di azione ipocolesterolemizzante dei fitosteroli

In primo luogo, steroli e stanoli vegetali, con la loro maggiore idrofobicità, vengono incorporati più efficacemente del colesterolo nelle micelle miste che, come detto prima (vedi paragrafo 1.3), si formano nel lumen intestinale. La riduzione della concentrazione di colesterolo micellare ha come conseguenza una minore captazione del colesterolo da parte dell'enterocita (vedi Figura 3). In secondo luogo i fitosteroli interferiscono con i normali meccanismi responsabili del mantenimento dell'omeostasi intracellulare del colesterolo che dipende da vari fattori, fra cui l'attività dei trasportatori ABC. Studi recenti hanno evidenziato, infatti, che i fitosteroli sono in grado di attivare negli enterociti i recettori nucleari Liver X aumentando l'efflusso di colesterolo mediato dai trasportatori ABC nel lumen intestinale. Poiché i due trasportatori ABCG5/ABCG8 sono presenti anche nel fegato, è ipotizzabile che l'effetto benefico dei fitosteroli sul colesterolo sia dovuto anche ad un aumento della sua escrezione nella bile.

L'esistenza di meccanismi diversi dalla semplice competizione per l'incorporazione nelle micelle miste, spiega perché il consumo di fitosteroli in un solo pasto ha lo stesso effetto della stessa quantità divisa in più pasti (20, 21) (vedi paragrafo 4.2.2).

Infine, recenti evidenze indicano che probabilmente i meccanismi di trasporto del colesterolo negli enterociti sono estremamente complessi e coinvolgono anche altri trasportatori in aggiunta a quelli indicati (22).

Il ridotto assorbimento intestinale di colesterolo (conseguente alla modificazione delle micelle miste indotta dai fitosteroli) può determinare a sua volta un aumento sia della sintesi di colesterolo endogeno che della captazione di lipoproteine a livello epatico. Quando la concentrazione di colesterolo all'interno della cellula si abbassa, infatti, le *Sterol Regulatory Element-Binding Proteins* (SREBP) attivano la trascrizione sia dell'enzima HMG-CoA reduttasi, provocando un aumento sia della biosintesi endogena del colesterolo, sia del recettore per le LDL, aumentando in tal modo la loro captazione da parte delle cellule, effetti che si traducono alla fine in una riduzione complessiva del colesterolo circolante (7) (Figura 8).

4.2. Studi clinici sull'efficacia dei fitosteroli

L'efficacia dei fitosteroli come agenti ipocolesterolemizzanti è dimostrata da numerosi studi clinici. Già nei primi anni 50, Pollack osservò che nell'uomo, la somministrazione di 5-10 g/die di sitosterolo tal quale per un periodo di circa 8 mesi era in grado di ridurre i livelli di colesterolo plasmatico in modo significativo (23). Tale effetto veniva ricondotto ad una riduzione nell'assorbimento di colesterolo alimentare. Per molti anni il denominatore comune degli studi di intervento è stata la somministrazione di elevate dosi (10-20 g/die) di fitosteroli finché nel 1977 Grundy *et al.* (24) hanno dimostrato che una dose di 3 g/die era ugualmente efficace nel ridurre l'assorbimento di colesterolo, se assunto in forma micellare. Nello stesso anno, Mattson *et al.* (25) introdussero il processo di esterificazione al fine di rendere i fitosteroli solubili nei grassi alimentari.

Pochi anni dopo, lo stesso gruppo (26) dimostrò che l'esterificazione del sitosterolo o sitostanolo con acidi grassi aumentava non solo la loro solubilità nella maionese e nelle margarine ma anche la loro dispersione nell'intestino, promuovendo pertanto la loro efficacia. Nel 1995 sono stati pubblicati i primi risultati dello studio finlandese North Karelia (27), un ampio trial clinico che ha coinvolto 153 soggetti moderatamente ipercolesterolemici a cui sono stati somministrati, per 6 mesi, 24 g/die di margarina vegetale con o senza aggiunta di fitostanoli esteri (2,6 g/die), al posto dei grassi usualmente consumati. I risultati positivi ottenuti hanno fornito le basi scientifiche per la commercializzazione delle prime margarine addizionate con fitosteroli. Pertanto, l'interesse dei ricercatori si è andato sempre più focalizzando verso

l'utilizzo di alimenti addizionati di fitosteroli a scopo terapeutico e da allora sono stati avviati un gran numero di trial clinici finalizzati alla dimostrazione del loro effetto ipocolesterolemizzante, che, però, mostrano un'enorme eterogeneità circa le dosi utilizzate, la frequenza giornaliera delle somministrazioni e l'alimento scelto come veicolo.

4.2.1. Dose efficaci

È ormai ampiamente dimostrato che l'effetto benefico dei fitosteroli sul colesterolo è dose-dipendente e che tale relazione ha un andamento curvilineo. In accordo con studi precedenti (28-30), in uno studio dose-risposta su pazienti ipercolesterolemici, Hallikainen *et al.* (31) hanno dimostrato come sia necessario un consumo giornaliero di almeno 1 g di fitosteroli per riscontrare un effetto clinicamente rilevabile sul colesterolo. Nello stesso studio, riduzioni significative di colesterolo totale e di colesterolo LDL sono osservate a dosi di 1,6 g/die di fitosteroli; tuttavia, aumentando la somministrazione giornaliera a 2,4 g e 3,2 g, non si riscontrano ulteriori riduzioni. Risultati simili vengono evidenziati da Katan *et al.* (32) in una recente meta-analisi che prende in esame 41 trial clinici condotti su diverse tipologie di soggetti in cui vengono paragonati alimenti con o senza aggiunta di fitosteroli. I risultati mostrano che la diminuzione dei livelli di colesterolo LDL, indotta dalla somministrazione di esteri di fitosteroli, varia dal 3% all'11,3% in funzione del dosaggio (0,8-4,2 g/die) e che, tuttavia, non si riscontrano significativi effetti aggiuntivi a dosaggi superiori a 2,5 g/die (Figura 9).

Alla luce di quanto sopra, la dose ottimale di fitosteroli da assumere con la dieta secondo recenti linee guida, come lo *US Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)* (33,34) e quelle emanate dall'*American Heart Association (AHA)* (35), è considerata di 2 g/die e i numerosi studi condotti sembrano evidenziare che tale dosaggio è in grado di ridurre in modo significativo i livelli di colesterolo LDL.

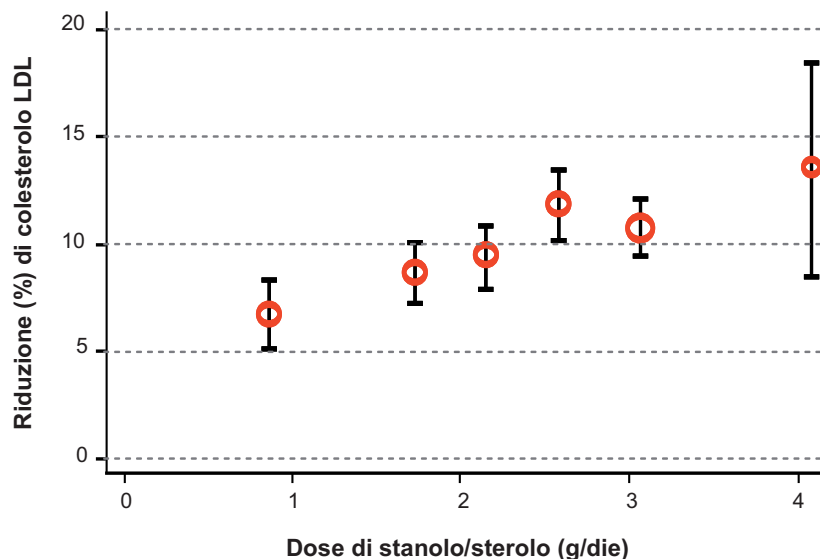


Figura 9. Riduzione dei livelli di colesterolo LDL in funzione del dosaggio giornaliero di fitosteroli

4.2.2. Numero di somministrazioni giornaliere

Per molti anni si è pensato che l'effetto ipocolesterolemizzante dei fitosteroli fosse dovuto unicamente alla loro capacità di essere incorporati nelle micelle miste più facilmente del colesterolo, limitando pertanto l'assorbimento intestinale di quest'ultimo. Questo meccanismo presupponeva che per ottenere la massima efficacia, i fitosteroli dovessero essere consumati ad ogni pasto che contenesse colesterolo. Di conseguenza, la maggior parte degli studi clinici sono stati condotti suddividendo la razione di fitosteroli prevista in 2 o 3 porzioni giornaliere (28, 31, 36-39).

Tuttavia alcuni autori (40-42) hanno dimostrato che il consumo di fitosteroli in un unico pasto o in più somministrazioni giornaliere determina una riduzione di colesterolo LDL assolutamente comparabile (Figura 10).

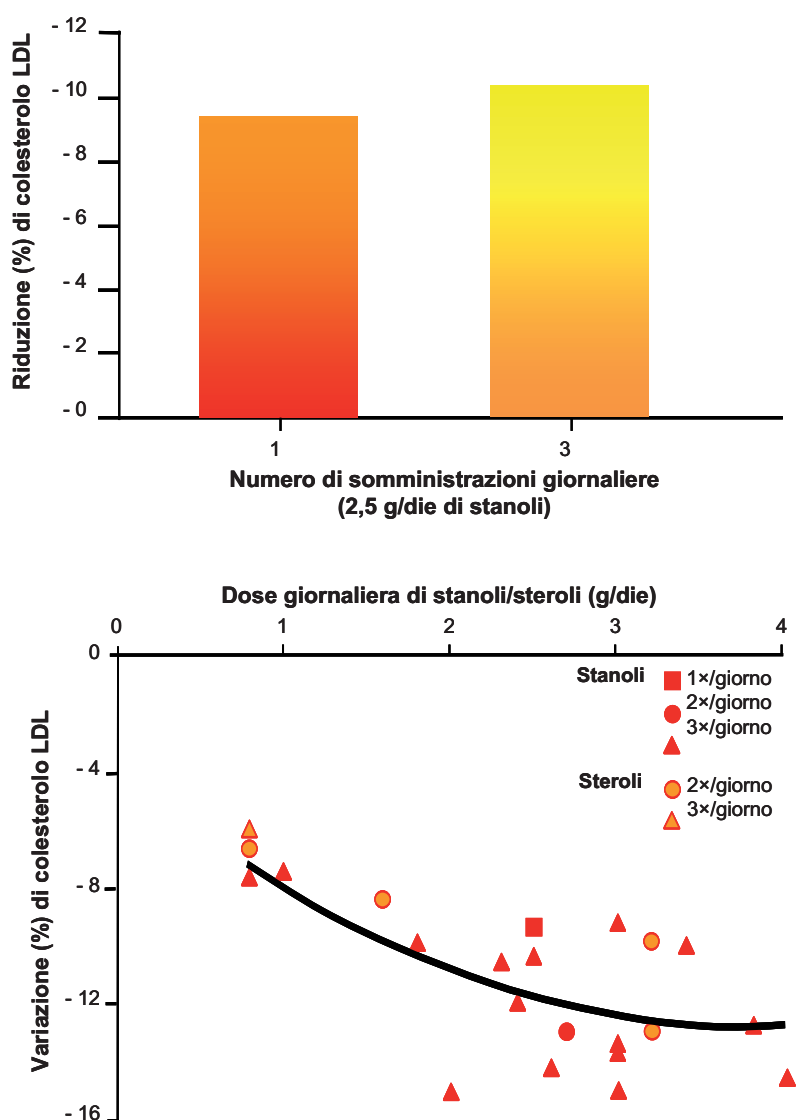


Figura 10. Variazione dei livelli di colesterolo LDL in funzione del numero di somministrazioni giornaliere di fitosteroli

Alla luce di questi studi, la suddivisione della dose giornaliera in una o più somministrazioni non sembra essere determinante per l'effetto benefico dei fitosteroli. Tale ipotesi è supportata dalle recenti scoperte sui diversi meccanismi alla base del loro effetto ipocolesterolemizzante (vedi paragrafo 4.1). Tuttavia, vista l'esigua quantità di studi condotti ad oggi con somministrazioni uniche, sarebbe opportuno confermare questo dato con ulteriori ricerche.

4.2.3. Tipo di veicolo

Nella maggior parte degli studi clinici sono stati utilizzati grassi spalmabili, margarine vegetali, salse di condimento e oli addizionati di fitosteroli senza evidenziare grandi differenze di efficacia a parità di dosaggio. Tuttavia, appare evidente che l'utilizzo di prodotti ad alto contenuto in grassi mal si concilia con un regime dietetico finalizzato alla riduzione dei livelli di colesterolo. Pertanto recentemente l'interesse è stato focalizzato verso la produzione di alimenti arricchiti a basso contenuto lipidico.

In tale ambito, Clifton *et al.* (43) hanno analizzato l'efficacia dei fitosteroli quando somministrati in quattro diversi prodotti, a basso tenore di grassi, addizionati con fitosteroli (pane, cereali, latte e yogurt). In un altro lavoro (44) vengono analizzati tre studi clinici nei quali sono state utilizzate differenti formulazioni di fitosteroli estere: pasti pronti a base di carne a basso tenore di grassi, pasta e yogurt da bere a basso tenore di grassi. I dati ottenuti evidenziano che i fitosteroli, per risultare efficaci, non debbono essere necessariamente veicolati da alimenti ad alto contenuto di grassi.

Studi recenti si sono infine focalizzati sull'utilizzo di veri e propri supplementi sotto forma sia di compresse/tavolette contenenti complessi stanoli-lecitina opportunamente formulati (45, 46), che di capsule gelatinose (47) contenenti fitosteroli esteri in mezzo oleoso. Ad oggi, l'esiguo numero di informazioni disponibili su questi prodotti non consente di valutarne la reale efficacia, e di conseguenza è necessario acquisire ulteriori evidenze a riguardo. Ad ogni modo la somministrazione tramite compresse/capsule potrebbe rappresentare uno strumento flessibile, da utilizzare comunque nell'ambito di un intervento complessivo sullo stile di vita finalizzato alla riduzione dei livelli di colesterolo, in concomitanza o meno con la terapia farmacologica.

5. SICUREZZA D'USO DEGLI ALIMENTI ADDIZIONATI CON FITOSTEROLI

5.1. Sicurezza d'uso dei fitosteroli

La sicurezza d'uso dei fitosteroli è stata oggetto di ampie valutazioni da parte delle Autorità governative sia degli USA che della Comunità Europea. In particolare, il Comitato Scientifico per l'Alimentazione (*Scientific Committee on Food, SCF*) della Comunità Europea prima e il *Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA)* della *European Food Safety Authority (EFSA)* poi, hanno stabilito che il consumo di fitosteroli può considerarsi sicuro purché gli alimenti contenenti fitosteroli non siano consumati in quantità tali da fornire più di 3 g/die (48-58). Questo principio è applicabile sia agli steroli/stanoli liberi che ai loro esteri. Le miscele presenti nei prodotti commercializzati devono comunque presentare un profilo compatibile con quello ritenuto sicuro dal Comitato (51, 52) (Tabella 2).

Tabella 2. Profilo accettabile per le miscele di fitosteroli/stanoli da utilizzare nella preparazione di alimenti arricchiti

Fitosterolo/fitostanolo	Concentrazione massima (%)
Beta-sitosterolo	80
Beta-sitostanolo	15
Campesterolo	40
Campestanolo	5
Stigmasterolo	30
Brassicasterolo	3
Altri fitosteroli	3

Queste conclusioni sono il risultato della valutazione di numerosi studi tossicologici condotti su animali alimentati con miscele di esteri di fitosteroli, nonché degli studi clinici condotti su soggetti trattati con alimenti contenenti fitosteroli. I dati relativi ai fitosteroli esteri sono ritenuti rilevanti anche per la valutazione tossicologica di quelli liberi, che si ritiene ne rappresentino la frazione attiva, dopo scissione ad opera della colesterolo esterasi pancreatica (51).

5.1.1. Studi tossicologici e clinici

Studi di tossicità, condotti su diversi modelli animali (ratti, cani, conigli) con miscele di fitosteroli o fitostanoli di varia origine, non hanno evidenziato, a parte alcune modifiche minori in parametri ematologici e clinico-chimici, alcun effetto tossicologico rilevante (Tabella 3).

Steroli e stanoli non sono risultati genotossici né negli studi condotti *in vitro* né nei ratti *in vivo* (32, 48, 49, 54).

Non c'è inoltre evidenza di effetti teratogenici sia per gli steroli che per gli stanoli (32).

Studi multigenerazionali, condotti su ratti, non hanno evidenziato fenomeni di tossicità sulla riproduzione, né sulla mortalità o sullo sviluppo della prole, né sulla maturazione sessuale o sull'estro. Il *No Observed Adverse Effect Level (NOAEL)* ricavato da questi studi corrisponde ad una dose pari all'8,1% di fitosteroli esteri nella dieta (48) o al 4,4% di fitostanoli esteri (32, 49).

Tabella 3. Studi di tossicità dei fitosteroli/stanoli in modelli animali

Riferimento	Specie	Durata	Dosi	Risultati
Hepburn <i>et al.</i> 1999. <i>Food Chem Toxicol</i>	ratti	13 settimane	Esteri di fitosteroli da olio di soia: 0,16-1,6-3,2 e 8,1% della dieta	Nessun effetto rilevante fino alla dose più elevata pari a 4,1 g steroli/kg p.c./die
Turnbull <i>et al.</i> 1999 <i>Regul. Toxicol. Pharmacol.</i>	ratti	13 settimane	Esteri di fitostanoli da oli vegetali o tallolio: da 0,2 fino all'1% della dieta	Nessun effetto rilevante fino alla dose più elevata pari a 0,5 g stanoli/kg p.c./die
Sugano <i>et al.</i> 1977 <i>J Nutr</i>	ratti	23 giorni	Beta-sitosterolo 0-0,5-1% e beta-sitostanolo 0-0,5-1% della dieta	Nessun effetto negativo
Shipley <i>et al.</i> 1958 <i>Circ Res</i>	ratti	8, 18, e 22 mesi	Fitosteroli da tallolio o olio di cotone: 5% della dieta	Nessuna alterazione evidenziabile
Scientific Panel NDA Opinions 2003 <i>EFSA J.</i>	ratti	13 settimane	Miscela di steroli e stanoli da tallolio: 0-1,25-2,5-5% della dieta	Nessun effetto rilevante
Shipley <i>et al.</i> 1958 <i>Circ Res</i>	cani	8 e 22 mesi	Fitosteroli: 0,5-1 g/kg p.c./die	Nessuna differenza significativa rispetto ai controlli
Shipley <i>et al.</i> 1958 <i>Circ Res</i>	conigli	348-842 giorni	Fitosteroli da tallolio o da olio di cotone: 4 g/die	Nessuna anomalia macro e microscopica

p.c. peso corporeo

Sono stati condotti, infine, diversi studi clinici nell'ambito dei quali, oltre all'efficacia degli alimenti arricchiti di fitosteroli nella riduzione della colesterolemia, è stata verificata la loro sicurezza d'uso.

In questi studi, alcuni dei quali sono riassunti nella Tabella 4, non è stato evidenziato, in linea di massima, nessuna differenza nel numero di effetti avversi riportati tra soggetti trattati e non, né modifiche dei parametri chimici ed ematologici legate al consumo di fitosteroli.

La maggior parte degli eventi avversi riportati era relativa a problemi respiratori (tipo raffreddore o influenza), ritenuti sicuramente non correlati al trattamento, e gastrointestinali (dispepsia, diarrea o stipsi, reflusso gastro-esofageo, modifiche dell'appetito, dolore addominale, ecc), per nessuno dei quali, nonostante la possibilità di un legame con il prodotto utilizzato, è stata dimostrata una relazione con l'assunzione di fitosteroli.

I dati ottenuti in questi studi portano alla conclusione che i fitosteroli, ai livelli esaminati, sono sicuri dal punto di vista clinico (6, 59). Va però sottolineato che sarebbe opportuno aumentare il numero degli studi a lungo termine.

Tabella 4. Dati ricavati da studi clinici sugli eventuali effetti avversi legati al consumo di fitosteroli

Riferimento	Disegno	Durata	Alimento e dosi	Risultati
Davidson <i>et al.</i> 2001 <i>J Am Coll Nutr</i>	doppio cieco controllato con placebo (84 soggetti)	8 settimane	Grasso spalmabile a basso contenuto in grassi + condimento per insalata. 3-6-9 g fitosteroli/die	Nessuna differenza tra i gruppi per gli effetti avversi riportati o per le modifiche dei parametri chimici ed ematologici.
Maki <i>et al.</i> 2001 <i>Am J Clin Nutr</i>	doppio cieco controllato con placebo (219 soggetti)	5 settimane	Grasso spalmabile a basso contenuto in grassi. 1-2,2 g fitosteroli/die	Nessuna differenza tra i gruppi per gli effetti avversi riportati o per le modifiche dei parametri chimici ed ematologici.
Hendriks <i>et al.</i> 2003 <i>Eur J Clin Nutr</i>	doppio cieco controllato con placebo (185 soggetti)	1 anno	Grasso spalmabile. 1,6 g fitosteroli/die	Nessuna differenza tra i gruppi per gli effetti avversi riportati o modifiche dei parametri chimici ed ematologici, né dei livelli di ormoni maschili e femminili.
Korpela <i>et al.</i> 2006 <i>Eur J Clin Nutr</i>	doppio cieco controllato con placebo (164 soggetti)	6 settimane	Prodotti a basso contenuto in grassi contenenti miscela steroli e stanoli. Yogurt (1,7 g/die); Formaggio stagionato (2,0 g/die); Formaggio fresco (2,0 g/die)	Nessun effetto avverso riportato.

5.1.2. Attività estrogenica

I fitosteroli circolanti sono trasportati prevalentemente nelle lipoproteine LDL e HDL. I tessuti che presentano recettori per le LDL, quali fegato, surrene e testicoli, possono captare i fitosteroli e convertirli in ormoni steroidei (60). Poiché la loro concentrazione in questi tessuti è molto inferiore a quella del colesterolo, il fenomeno non contribuisce in modo significativo alla sintesi ormonale (48), come dimostrato da studi in vitro sulla potenziale attività estrogenica di miscele di steroli e stanoli (32, 48, 49).

Per quanto riguarda gli studi condotti su animali la somministrazione per via orale ha dato luogo a risultati controversi:

- uno studio condotto su ratti, ha dimostrato che l'aggiunta di beta-sitosterolo all'acqua da bere provoca una debole risposta estrogenica a basse dosi, ma non a dosaggi più elevati (48);
- altri studi condotti su femmine di ratto immature trattate per gavaggio con fitosteroli ed esteri di fitosteroli, a dosi pari a 5, 50, 500 mg/kg/die, o con fitostanoli, a dosi fino all'8,3%, non hanno evidenziato alcuna risposta di tipo estrogenico (48, 49, 61);
- nei pesci sono stati riscontrati chiari effetti estrogenici (49);

- nella puzzola i fitosteroli a dosi di 5 mg/kg/die agiscono come interferenti endocrini; tuttavia, in questo animale, la somministrazione di fitosteroli, a differenza dell'uomo, eleva i livelli di colesterolo anziché ridurli, suggerendo differenze metaboliche importanti (49).

Alcuni studi condotti sull'uomo non evidenziano variazioni significative nei livelli ematici degli ormoni sessuali (38).

L'SCF ritiene comunque che gli studi disponibili forniscono nel complesso assicurazioni sufficienti sull'assenza di effetti endocrini da parte dei fitosteroli somministrati per via orale.

5.1.3. Interazioni con altri nutrienti

Alcuni degli studi riportati in tabella 4 hanno evidenziato un aspetto meritevole di particolare attenzione: una riduzione dei livelli di antiossidanti liposolubili legata al consumo di fitosteroli.

In effetti, a causa del loro meccanismo di azione, è ragionevole presumere che i prodotti contenenti fitosteroli possano influenzare l'assorbimento delle vitamine e delle sostanze antiossidanti liposolubili. Si presume inoltre che i fitosteroli esteri abbiano un maggior impatto sulle sostanze liposolubili perché si ripartiscono nella fase oleosa nell'intestino, mentre gli steroli liberi si ripartiscono più frequentemente nella fase micellare (6,62).

I risultati degli studi relativi all'influenza dei fitosteroli su queste sostanze sono alquanto contraddittori; in linea di massima i livelli di vitamina A (retinolo), di vitamina D e di vitamina K₁ (fillochinone) non risultano influenzati dal consumo di fitosteroli. Al contrario in alcuni studi i livelli di vitamina E (α -tocoferolo), carotenoidi (α e β -carotene) e licopene risultano ridotti in modo significativo (6).

Valutando la riduzione dei livelli di vitamine liposolubili in rapporto alla riduzione del colesterolo-LDL, l'effetto scompare nel caso dell' α -tocoferolo, ma tende invece a persistere nel caso dei carotenoidi (6). Questi dati indicano che la diminuzione dei livelli di carotenoidi è causata non solo dalla diminuzione delle lipoproteine trasportatrici (prevalentemente LDL) ma anche, almeno per il β -carotene, da un ridotto assorbimento (63).

Le conseguenze sulla salute umana di tale persistente riduzione delle concentrazioni ematiche di β -carotene sono in gran parte ignote. I meccanismi che regolano la biodisponibilità del β -carotene consentono in genere un ampio range di variazioni nella captazione e nei livelli circolanti. Nessun problema serio, d'altra parte, può essere dedotto per quanto riguarda il ruolo del β -carotene come precursore della vitamina A, tranne che in situazioni in cui i fabbisogni per questa vitamina diventano superiori al normale (gravidanza, allattamento o infanzia) o in paesi in cui è comune la carenza di vitamina A e scarsa l'assunzione di alimenti di origine animale (49). È, però, generalmente accettato che dosi fino a 10 mg/die di β -carotene, possono determinare benefici per la salute. In questo contesto, l'SCF raccomanda quindi il consumo di frutta e verdura ricca di carotenoidi, per poter controbilanciare la riduzione di β -carotene ematico e di altri nutrienti liposolubili causata dal consumo a lungo termine di alimenti arricchiti di fitosteroli. Uno studio condotto su soggetti ipercolesterolemici, trattati con grassi spalmabili contenenti esteri di fitosteroli (2,3 g/die) o di fitostanoli (2,5 g/die), ha dimostrato come il consiglio di consumare almeno 5 porzioni di vegetali o frutta al giorno, di cui almeno una di un alimento ricco di carotenoidi (carote, patate dolci, zucca, pomodori, albicocche, spinaci, o broccoli) risulta efficace nell'impedire questa riduzione (64).

Studi analoghi condotti su soggetti che consumavano grassi spalmabili a basso contenuto in grassi arricchiti (1,6 g di esteri di fitosteroli/die) da soli (65) o in associazione con pane e cereali arricchiti (6,6 g totali di fitosteroli/die) (66) hanno dimostrato che l'aumento del consumo di frutta e verdura con la dieta riporta a livelli normali o previene la riduzione dei livelli di carotenoidi.

5.2. Problematiche aperte

5.2.1. Aumento dei livelli plasmatici di fitosteroli e induzione dell'aterosclerosi

La fitosterolemia è una rara patologia autosomica recessiva, caratterizzata da un marcato aumento delle concentrazioni ematiche e tessutali di fitosteroli che portano ad una patologia cardiovascolare prematura (67).

L'omozigosi, che ha una incidenza di 1:5 milioni di persone, implica difetti in entrambi i geni *ABCG5* e *ABCG8*, che codificano le proteine trasportatrici *ABCG5* e *ABCG8*, le quali, come detto in precedenza, regolano sia l'assorbimento che l'escrezione biliare dei fitosteroli (vedi paragrafo 1.3) (4). Questi difetti genetici eliminano il trasporto inverso dei fitosteroli nel lume intestinale, aumentano l'assorbimento e diminuiscono l'escrezione biliare, determinando di conseguenza un aumento delle loro concentrazioni ematiche (67).

La malattia si manifesta clinicamente solo negli omozigoti, mentre i soggetti eterozigoti (1 su 1000 individui) (32) per i difetti funzionali nei geni *ABCG5* o *ABCG8* non presentano sintomi clinici e, nonostante l'aumentato assorbimento, presentano livelli ematici normali di fitosteroli, a causa di una rapida escrezione biliare (4, 67).

La presenza di patologia cardiovascolare (*Coronary Artery Disease*, CAD) prematura nei soggetti affetti da fitosterolemia ha sollevato la possibilità che anche un modesto aumento delle concentrazioni ematiche di fitosteroli possa risultare aterogeno e contribuire alla CAD nella popolazione generale (4, 67).

La concentrazione plasmatica dei fitosteroli, inoltre, può essere influenzata da fattori genetici. Nella popolazione generale sono presenti, infatti, polimorfismi genetici del gene che codifica per i trasportatori *ABCG* che sono associati a diverse capacità di assorbimento dei fitosteroli. Tali variazioni nell'assorbimento dei fitosteroli, di carattere ereditario, potrebbero, pertanto, influenzare il rischio individuale di CAD (4).

I fitosteroli potrebbero anche accelerare i processi di infiammazione legati all'insorgenza di aterosclerosi. È stato suggerito, infatti, che essi possano in qualche modo accelerare la deposizione di colesterolo nella placca ateromasica, ed essi stessi sono stati individuati nelle lesioni aterosclerotiche. È interessante notare che i fitosteroli vengono ossidati più rapidamente del colesterolo contribuendo così all'aumento del rischio aterosclerotico, poiché i fenomeni di ossidazione rappresentano un importante induttore del processo infiammatorio legato all'arteriosclerosi (4).

La possibilità che il consumo di fitosteroli possa determinare un aumento del rischio di CAD è stato oggetto di un certo numero di studi condotti su animali.

Questi studi risultano piuttosto rassicuranti in quanto sembrano evidenziare che i fitosteroli riducono l'aterosclerosi:

- in studi condotti su ceppi di topi geneticamente predisposti all'arteriosclerosi la somministrazione di fitosteroli riduce le lesioni aterosclerotiche e la progressione di quelle già presenti (68, 69);
- uno studio condotto su topi geneticamente ipercolesterolemici trattati con steroli e stanoli, in associazione o meno con atorvastatina (che ne eleva i livelli ematici), evidenzia come i soggetti trattati presentino una regressione delle lesioni aterosclerotiche (70);
- topi privi dei geni per i trasportatori *ABCG5/ABCG8*, che presentano livelli marcatamente elevati di fitosteroli plasmatici, non presentano differenze dell'area della lesione aterosclerotica dell'aorta rispetto ai controlli (71).

In assenza di specifici studi di intervento sull'uomo, studi osservazionali hanno dato luogo a risultati contrastanti e non provano né confutano la possibilità di un aumento del rischio aterosclerotico legato ai livelli di fitosteroli nel sangue.

Glueck *et al.* (72) esaminando 595 pazienti affetti da ipercolesterolemia, hanno evidenziato un'associazione tra i livelli elevati di fitosteroli plasmatici e familiarità per CAD, suggerendo che livelli di fitosteroli anche moderatamente elevati costituiscano un fattore di rischio ereditario. Analogamente Sudhop *et al.* (73), esaminando 53 pazienti sottoposti a by-pass dell'arteria coronarica, hanno evidenziato che i livelli di fitosteroli ematici risultano più elevati tra i pazienti con storia familiare di CAD, suggerendo che un aumentato assorbimento di fitosteroli, determinato geneticamente, possa aumentare il rischio di CAD.

Sutherland *et al.* (74) hanno evidenziato una relazione inversa tra severità di CAD e rapporto latosterolo/sitosterolo nel plasma. Poiché il latosterolo è un indicatore della produzione di colesterolo e il sitosterolo dell'assorbimento di steroli, la relazione inversa suggerisce che un elevato assorbimento di fitosteroli sia correlato alla severità della CAD.

Miettinen *et al.* (19) esaminando 25 pazienti sottoposti a endoarterectomia della carotide, hanno evidenziato che quelli con assorbimento più elevato di fitosteroli rispetto al colesterolo presentavano un corrispondente aumento del loro rapporto nei tessuti arteriosi aterosclerotici, suggerendo che i fitosteroli contribuiscano allo sviluppo delle lesioni aterosclerotiche.

Il *Dallas Heart Study* (71) condotto su 3254 soggetti ipercolesterolemici con o senza familiarità per CAD, non ha evidenziato nessun contributo dei livelli di fitosteroli alla incidenza di CAD familiare.

Nell'ambito dello studio di follow-up caso-controllo *PROspective CARDiovascular Munster* (PROCAM) (75), durato 10 anni, condotto su 477 soggetti, si è evidenziato che l'aumento delle concentrazioni di sitosterolo e del rapporto sitosterolo/colesterolo sembra essere associato con un aumento dell'incidenza di eventi coronarici gravi in soggetti ad alto rischio globale per le patologie coronariche.

Nel *Longitudinal Aging Study Amsterdam* (LASA) è stata studiata l'associazione tra livelli di fitosteroli plasmatici e patologie coronariche in 1242 soggetti di età superiore a 65 anni. I dati ottenuti suggeriscono che i fitosteroli possano avere effetti neutri o addirittura protettivi sullo sviluppo di queste patologie (76).

Allo stesso modo lo studio prospettico caso-controllo *EPIC-Norfolk Population Study* ha dimostrato che elevati livelli di fitosteroli, almeno nel range fisiologico, non sembrano essere correlati all'insorgenza di CAD in soggetti apparentemente sani (77).

Alla luce degli studi condotti, la possibilità che i fitosteroli siano un fattore di rischio per la CAD non è dimostrabile al momento attuale, ma richiede sicuramente ulteriori approfondimenti per diverse ragioni. In primo luogo i fitosteroli sono usati proprio per ridurre il colesterolo LDL e ridurre il rischio di CAD; in secondo luogo alcuni studi hanno evidenziato che la concentrazione di fitosteroli aumenta durante la terapia a lungo termine con statine (78). Qualora alti livelli di fitosteroli fossero dimostrati come fattore di rischio cardiovascolare, questo potrebbe portare alla raccomandazione di favorire l'uso di stanoli rispetto agli steroli, viste le notevoli differenze nell'assorbimento (79).

In relazione a questa problematica il Panel Scientifico NDA ha espresso nel 2005 l'opinione (57) che gli studi disponibili non forniscano prove di effetti avversi associati con un lieve aumento dei fitosteroli ematici e che non sia quindi necessario aggiornare le raccomandazioni esistenti. Si evidenzia tuttavia la necessità di raccogliere maggiori informazioni sui possibili effetti legati all'esposizione a lungo termine. In linea con questa opinione John *et al.* (67) concludono che ulteriori studi a lungo termine, mirati alla valutazione degli eventi aterosclerotici in soggetti che utilizzano queste preparazioni, sono chiaramente giustificati.

Tuttavia al momento attuale non ci sono motivi sufficienti per sconsigliare l'uso degli alimenti addizionati di fitosteroli, ma la prudenza richiede che le dosi non dovrebbero superare i 3 g/die.

5.2.2. Potenziale allergenicità delle miscele di fitosteroli/fitostanoli derivate dalla soia

Nel 2005 il Panel Scientifico NDA dell'EFSA, in seguito alla immissione sul mercato di prodotti contenenti fitosteroli/stanoli ottenuti a partire dalla soia, materia prima considerata allergenica (80, 81), ha ricevuto la richiesta di emanare una opinione sulla probabilità di reazioni avverse, in soggetti suscettibili, legate al consumo di questi prodotti (55).

Il processo produttivo per la preparazione dei fitosteroli dalla soia prevede diverse fasi successive che includono: estrazione dell'olio grezzo dai fagioli della soia (lavaggio e essiccamento, macinazione e estrazione con solventi); purificazione dell'olio grezzo (neutralizzazione, chiarificazione, deodorazione, ecc.) con produzione di olio raffinato e di distillati che rappresentano la fonte dei fitosteroli; isolamento dei fitosteroli ed eventuale trasformazione in stanoli (idrogenazione); produzione esteri mediante esterificazione con acidi grassi (55, 56).

Il Panel Scientifico NDA evidenzia che ci sono limitati dati analitici, di sufficiente sensibilità e affidabilità, rispetto al possibile contenuto di allergene residuo in queste preparazioni, contenuto che dipende dalla qualità e dall'efficienza dei passaggi di purificazione.

Non risultano dati di letteratura che riferiscano riscontri di reazioni allergiche ai fitosteroli; tuttavia, a causa della mancanza di una chiara etichettatura dei fitosteroli derivati dalla soia, può essersi verificata una sottostima delle reazioni allergiche avverse. A tutt'oggi non risulta siano stati effettuati studi di legame con le IgE di sieri di individui allergici alla soia rispetto alle preparazioni a base di fitostanoli o fitosteroli derivati dalla soia, né studi clinici in cui è stata testata la potenziale allergenicità di questi composti in soggetti adulti con allergia documentata alla soia (55, 56).

Il Panel NDA conclude che i limitati dati analitici a disposizione sul contenuto di allergene residuo, sono insufficienti per prevedere la probabilità di reazioni avverse in individui allergici alla soia. Tuttavia, in considerazione della natura della materia prima, che è un olio di soia raffinato, e dei successivi trattamenti produttivi impiegati per ottenere il prodotto finale, ritiene che sia piuttosto improbabile che questi prodotti contengano residui di allergene in quantità tali da causare reazioni allergiche severe, nella maggior parte degli individui allergici (55, 56).

Si ritiene tuttavia necessario ottenere maggiori informazioni sull'entità dei residui nelle preparazioni, utilizzando metodi analitici più sensibili, e pianificare studi clinici per valutare la potenziale allergenicità di queste preparazioni in soggetti adulti con documentata allergia alla soia. Inoltre, alla luce della potenziale reattività crociata tra allergeni della soia e dell'arachide, il Panel ritiene che negli studi debbano essere inclusi anche individui fortemente allergici alle arachidi (55, 56).

6. PRODOTTI ADDIZIONATI CON FITOSTEROLI

6.1. Normativa comunitaria

I prodotti addizionati di fitosteroli presenti sul mercato vengono autorizzati secondo la procedura prevista dal regolamento comunitario CE n. 258/97 relativo ai nuovi prodotti e nuovi ingredienti alimentari (82).

Tale regolamento prevede, al momento della prima immissione sul mercato di uno Stato Membro, la presentazione di una domanda di autorizzazione alla commercializzazione, che deve contenere, oltre ad un'adeguata caratterizzazione del prodotto, tutte le informazioni necessarie a dimostrarne l'efficacia e la sicurezza d'uso.

Le autorità competenti dello Stato Membro in questione, sulla base delle informazioni ricevute, procedono a stilare una valutazione iniziale che viene trasmessa agli altri Stati Membri che possono a loro volta formulare proprie osservazioni o presentare obiezioni motivate. Al termine dell'iter previsto, se non ci sono motivazioni contrarie, viene concessa l'autorizzazione alla commercializzazione, che specifica le condizioni d'uso del prodotto, le sue caratteristiche nonché le prescrizioni in materia di etichettatura.

Nel caso in cui il prodotto risulti sostanzialmente equivalente ad un alimento o ad un ingrediente già esistente viene seguita una procedura semplificata, che prevede una notifica da parte della ditta produttrice all'Autorità competente.

6.2. Tipologie di prodotti

Attualmente sono state concesse 8 autorizzazioni che riguardano le seguenti tipologie di prodotti addizionati di fitosteroli, esteri di fitosteroli, fitostanoli o esteri di fitostanoli:

- bevande a base di latte;
- bevande a base di soia;
- formaggi;
- latte;
- latticini fermentati;
- margarine spalmabili;
- pane di segale;
- salse e condimenti;
- yogurt.

Oltre a queste anche altre tipologie di prodotti sono ancora all'esame quali bevande a base di riso, succhi e nettari di frutta, prodotti a base carnea.

Attualmente nel nostro paese sono commercializzati essenzialmente prodotti a base di latte e pane di segale, ma è ipotizzabile che ben presto una vasta gamma di prodotti addizionati sarà a disposizione dei consumatori. Questa ampia disponibilità potrebbe creare un rischio potenziale dovuto ad una assunzione in eccesso di fitosteroli, in conseguenza di apporti cumulativi da prodotti differenti.

Di conseguenza l'SCF suggerisce che appropriate misure di gestione del rischio debbano essere sviluppate per minimizzare la probabilità di ingestioni giornaliere al di sopra dei 3 g di fitosteroli (49, 51).

6.3. Indicazioni per un corretto uso dei prodotti addizionati con fitosteroli

Per fornire al consumatore le informazioni indispensabili per il loro corretto utilizzo, tutti i prodotti addizionati di fitosteroli debbono riportare un'etichetta (83) che, oltre a contenere dati di composizione, deve specificare in modo chiaro che:

- il prodotto è destinato esclusivamente alle persone che intendono ridurre i livelli di colesterolo nel sangue;
- i pazienti che seguono un trattamento ipocolesterolemizzante devono consumare il prodotto solo sotto controllo medico;
- 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;
- la assunzione del prodotto 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;
- va evitato il consumo di oltre 3 g/die di steroli/stanoli vegetali aggiunti (a tale scopo, per agevolare il consumatore, il prodotto dovrebbe recare una indicazione chiara di quale sia la porzione standard da consumare in g o ml, nonché l'indicazione del tenore di steroli/stanoli vegetali contenuto in detta porzione).

7. LINEE GUIDA PER UNA ALIMENTAZIONE FINALIZZATA ALLA RIDUZIONE DELL'INCIDENZA DI PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI

Diversi organismi hanno emanato specifiche linee guida per la riduzione dell'incidenza di patologie cardiovascolari. Queste linee guida hanno lo scopo di informare, non di sostituire, il giudizio del medico che deve comunque, alla fine, determinare il trattamento appropriato per ciascun individuo in funzione della valutazione del rischio individuale.

Esempi autorevoli di linee guida sono quelle emanate dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (84) (Tabella 5), da una Task Force congiunta della Società Europea di Cardiologia (*European Society of Cardiology*, ESC) e di altri organismi europei (85) (Tabella 6) e dalla *American Heart Association* (AHA) (35) (Tabella 7).

Tabella 5. OMS: raccomandazioni per la prevenzione delle patologie cardiovascolari

Fattore dietetico	Obiettivo (% dell'energia totale se non altrimenti specificato)
Grassi totali	15-30%
Acidi grassi saturi	<10% (<7% per gruppi ad alto rischio)
Acidi grassi polinsaturi (PUFA)	6-10%
n-6 PUFA	5-8%
n-3 PUFA	1-2%
Acidi grassi <i>trans</i>	<1%
Acidi grassi monoinsaturi	per differenza
Sale (sodio)	< 5 g/die (<1,7 g/die)
Potassio	Apporto uguale a quello di sodio
Frutta e vegetali	400-500 g/die

Gli obiettivi dietetici possono essere raggiunti limitando l'apporto di grassi dalle carni e dai prodotti lattiero-caseari, evitando o limitando l'uso di oli idrogenati e di grassi nella preparazione degli alimenti, usando oli vegetali in piccole quantità e assicurando un consumo regolare di pesce (1-2 volta a settimana) o di prodotti di origine vegetale contenenti acido α -linolenico. Un adeguato apporto di fibra, in particolare di polisaccaridi diversi dall'amido, e di potassio viene ottenuto attraverso il consumo di frutta, vegetali e cereali integrali. Risulta poi opportuno associare alla dieta almeno 30 minuti al giorno di attività fisica di moderata intensità.

Tabella 6. ESC: linee guida europee per la prevenzione delle patologie cardiovascolari relative agli obiettivi per i quali l'evidenza scientifica è forte ed ampio il beneficio a livello di salute pubblica

Componente	Obiettivo
Acidi grassi saturi	<10% dell'energia totale
Acidi grassi <i>trans</i>	<2% dell'energia totale
Frutta e vegetali	> 400 g/die
Sale	< 6 g/die
Obesità e sovrappeso	
Livello di Attività Fisica (LAF)	> 1,75*
Indice di Massa Corporea (IMC)	< 25 kg/m ²

Gli obiettivi possono essere raggiunti variando adeguatamente gli alimenti e regolando l'apporto energetico in modo da mantenere il peso ideale. Dovrebbe essere incoraggiato il consumo di frutta e vegetali, cereali e pane integrale, prodotti lattiero-caseari a basso contenuto di grassi, pesce e carni magre. Il consumo di grassi totali non dovrebbe superare il 30% dell'apporto calorico. I grassi saturi dovrebbero essere sostituiti in parte da carboidrati complessi e in parte da grassi mono e polinsaturi di origine vegetale o da animali marini.

*corrispondente a 60 min/die di attività fisica moderata o 30 min/die di attività.

Tabella 7. AHA: raccomandazioni per dieta e stile di vita volte alla riduzione del rischio di patologie cardiovascolari

-
- Bilanciare l'apporto calorico e l'attività fisica in modo da raggiungere o mantenere un peso corporeo ottimale.
 - Consumare una dieta ricca di vegetali e frutta.
 - Scegliere cereali integrali, alimenti ricchi di fibra.
 - Consumare pesce, soprattutto grasso, almeno due volte a settimana.*
 - Limitare l'apporto di grassi saturi a < 7% dell'energia totale, di grassi *trans* a <1% dell'energia totale e di colesterolo a <300 mg/die:
 - scegliendo carni magre e prodotti vegetali alternativi (es. legumi);
 - selezionando prodotti lattiero-caseari privi, all'1% o a basso contenuto di grassi;
 - minimizzando l'uso di grassi parzialmente idrogenati.
 - Minimizzare l'assunzione di bevande e alimenti con zuccheri aggiunti.
 - Scegliere e preparare alimenti con poco o senza sale.
 - Se si consuma alcool, farlo con moderazione.
 - Quando si consumano alimenti preparati fuori casa seguire le stesse raccomandazioni.
-

* in soggetti con patologie cardiovascolari documentate o per soggetti con ipertrigliceridemia possono essere presi in considerazione anche l'utilizzo di integratori di EPA e DHA (a base di oli di pesce).
Un'altra opzione terapeutica che può essere presa in considerazione in aggiunta alla dieta e alle modifiche dello stile di vita è l'impiego di fitosteroli/steroli (sotto forma di alimenti, bevande o capsule) a livelli pari a circa 2 g/die.

Va evidenziato che, per la prevenzione dell'ipercolesterolemia e del rischio cardiovascolare, tutte le linee guida sottolineano la necessità di un approccio multifattoriale che intervenga su tutti i fattori di rischio modificabili con opportune variazioni dello stile di vita (dieta, fumo, attività fisica ecc). Va inoltre ricordato che le raccomandazioni fornite in queste linee guida sono fondate su un ampio "corpus" di evidenze sperimentali derivate da studi condotti su animali, da studi osservazionali, trial clinici e studi metabolici condotti su diverse popolazioni.

In particolare, numerosi studi hanno valutato la capacità di specifici nutrienti, o gruppi di alimenti, di influenzare positivamente o negativamente il rischio di malattia cardiovascolare.

Le evidenze scientifiche raccolte non hanno però raggiunto lo stesso grado di certezza per tutti, e soltanto per alcuni di essi, come acidi grassi saturi e *trans*, frutta e verdura, pesce e sodio, è stato raggiunto un consenso unanime nella comunità scientifica. Per altri esistono comunque prove sufficienti per il loro inserimento nei consigli dietetici volti ad una riduzione del rischio cardiovascolare.

I grassi dietetici influenzano fortemente il rischio di CAD attraverso effetti su: lipidi ematici, trombosi, pressione sanguigna, funzione delle arterie (endoteliale), aritmogenesi e infiammazione (84).

Sia gli acidi grassi saturi, in particolare gli acidi miristico (C14) e palmitico (C16), che gli acidi grassi *trans*, presenti in diete ricche di carne, prodotti lattiero-caseari e in alcuni tipi di condimento, alterano il profilo dei lipidi plasmatici aumentando il colesterolo LDL e modulando anche i livelli di colesterolo HDL (35, 84). La sostituzione più efficace degli acidi grassi saturi, in termini di riduzione delle patologie coronariche, è rappresentata dagli acidi grassi polinsaturi (PUFA) e dagli acidi grassi monoinsaturi, di cui sono ricchi gli oli vegetali. Negli studi metabolici, sia gli acidi monoinsaturi che quelli polinsaturi n-6, utilizzati in sostituzione degli acidi grassi saturi, riducono le concentrazioni di colesterolo sia totale che LDL (84). È comunque da tener presente che la reale efficacia di monoinsaturi e polinsaturi nella riduzione del rischio di CVD è ancora oggetto di discussione, di conseguenza alcune linee guida si limitano ad indicare la necessità di ridurre esclusivamente i grassi totali e quelli saturi (35).

L'evidenza relativa all'effetto protettivo di frutta e vegetali contro le CVD è una acquisizione relativamente recente, suggerita da molti studi ecologici e prospettici che hanno

riportato una associazione protettiva significativa tra CVD e consumo di questi alimenti (84). Trials randomizzati a breve termine hanno dimostrato che diete ricche in vegetali e frutta riducono la pressione sanguigna e migliorano altri fattori di rischio di CVD (35), probabilmente grazie al loro contenuto di fitonutrienti, potassio e fibre (35, 84, 85).

La maggior parte degli studi di popolazione hanno evidenziato che il consumo di pesce, particolarmente ricco di acidi grassi polinsaturi n-3, come gli acidi eicosapentaenoico (EPA) e docosaesaenoico (DHA), è associato con una riduzione del rischio di patologie coronariche (35,84). Il consumo regolare di pesce, inoltre, può facilitare la riduzione dell'assunzione di altri alimenti ad alto contenuto di acidi grassi saturi e *trans* nella dieta.

L'elevata pressione ematica (ipertensione) è uno dei principali fattori di rischio per le patologie cardiovascolari. Fra i fattori di rischio per l'ipertensione, l'esposizione dietetica al sodio è quello più studiato. È stato stimato che una riduzione universale dell'assunzione di sodio con la dieta di 50 mmoli/die porterebbe ad un decremento del 50% nel numero di soggetti che richiedono una terapia antiipertensiva ed una riduzione significativa (16-22%) delle morti per gravi patologie cardiovascolari. La limitazione dell'apporto di sodio dovrebbe essere ottenuta riducendo l'assunzione giornaliera di sale a meno di 5 g/die (84).

Relativamente al colesterolo esiste una sufficiente evidenza che assunzioni elevate con la dieta aumentano i livelli di colesterolo LDL (35, 84), mentre esistono dati contrastanti per quanto riguarda l'associazione tra colesterolo dietetico e l'aumento del rischio di CVD (84). L'entità dell'aumento del colesterolo LDL in risposta al colesterolo dietetico è, infatti, estremamente variabile da soggetto a soggetto, in funzione delle caratteristiche metaboliche individuali (85).

Ciò nonostante alcune delle linee guida suggeriscono di mantenere bassi gli apporti di colesterolo con la dieta.

Per quanto riguarda il potassio, sebbene alcuni studi abbiano mostrato una relazione inversa tra assunzione di potassio e rischio di infarto, non c'è comunque sufficiente evidenza per formulare consigli specifici in merito, considerato anche che i livelli raccomandati di consumo di frutta e vegetali ne assicurano un apporto adeguato (84).

Diete ricche di cereali integrali e fibre sono state associate con una riduzione del rischio di CVD (35, 84, 85). La maggior parte delle fibre riduce il colesterolo totale e LDL (84), sebbene le fibre solubili o viscosi (in particolare beta-glucani e pectine) mostrino una efficacia inferiore rispetto a quella ottenuta con la riduzione dell'apporto di acidi grassi saturi e *trans* (35).

Numerosi ampi studi epidemiologici hanno dimostrato che il consumo frequente di frutta a guscio è associato con una riduzione del rischio di patologie coronariche. Probabilmente grazie al loro elevato contenuto di acidi grassi insaturi e ridotto di acidi saturi, possono contribuire alla riduzione del colesterolo alterando il profilo in acidi grassi della dieta complessiva; tuttavia, a causa del loro elevato contenuto calorico, il consiglio di includerli nella dieta deve essere moderato in accordo con la necessità di mantenere un adeguato bilancio energetico (84).

Esiste una certa evidenza a livello di popolazione che il consumo moderato di alcool riduca il rischio di patologie coronariche, anche se nessuno studio clinico randomizzato ha dimostrato che l'assunzione di quantità moderate di alcool sia benefica in termini di riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare. Tuttavia l'associazione tra alcool e altri rischi per la salute non favorisce una raccomandazione generale per il suo uso (84, 85).

Oltre a queste linee guida va ricordato lo *US Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)* specificamente focalizzato sul trattamento dell'ipercolesterolemia (33, 34).

In questo documento i livelli elevati di colesterolo LDL sono identificati come target primario della terapia per la riduzione del colesterolo e quindi del rischio di patologie cardiovascolari.

Le due principali modalità di terapia previste per la sua riduzione sono modifiche terapeutiche dello stile di vita (*Therapeutic Lifestyle Changes*, TLC) e terapia farmacologica. Le modifiche terapeutiche dello stile di vita sono il fondamento della prevenzione clinica primaria; nondimeno alcuni soggetti ad alto rischio (livelli alti o molto alti di colesterolo LDL o con fattori di rischio multipli) sono candidati per l'utilizzo di farmaci ipocolesterolemizzanti (34).

Le TLC rappresentano un approccio multifattoriale sullo stile di vita (Tabella 8) (33) che include oltre all'aumento dell'attività fisica e alla riduzione del peso e dell'assunzione di acidi grassi saturi e colesterolo, altre opzioni terapeutiche dietetiche per accentuare la riduzione del colesterolo LDL, quali il consumo di fitosteroli/stanoli e l'aumento del consumo di fibre solubili.

Tabella 8. NCEP-ATP III: linee guida per il trattamento dell'ipercolesterolemia in soggetti adulti

Componente	Raccomandazioni
Nutrienti che elevano il colesterolo LDL	
Grassi saturi*	<7% delle calorie totali
Colesterolo dietetico	< 200 mg/die
Opzioni terapeutiche per ridurre il colesterolo LDL	
Fitostanoli/steroli	2 g/die
Fibra viscosa (solubile)	10-25 g/die
Calorie totali (energia)	Determinare l'apporto calorico necessario per mantenere un peso corporeo desiderabile/prevenire il guadagno di peso.
Attività fisica	Includere un'attività moderata per consumare almeno 200 kcal/die.

* gli acidi grassi *trans* rappresentano un altro tipo di grassi che elevano il colesterolo e che debbono essere assunti con moderazione

I primi due punti sono introdotti per primi allo scopo di raggiungere l'obiettivo di riduzione del colesterolo LDL previsto (33).

Dopo che si è raggiunta la riduzione massima del colesterolo LDL con la terapia dietetica, l'enfasi si sposta sul trattamento della sindrome metabolica, se presente, e sui fattori lipidici di rischio ad essa associati. Fattori caratteristici di questa sindrome sono: obesità addominale, dislipidemia aterogena (alti livelli di trigliceridi, particelle LDL di piccole dimensioni, bassi livelli di colesterolo HDL) ipertensione, resistenza all'insulina (con o senza intolleranza al glucosio) e stati pro-trombotici e pro-infiammatori. Per questi soggetti la riduzione del peso e l'aumento dell'attività fisica sono indispensabili per ottenere un'ulteriore riduzione del rischio cardiovascolare, oltre quello ottenuto dalla riduzione del colesterolo LDL (33).

Le raccomandazioni relative all'assunzione di altri macronutrienti nella strategia TLC sono riportati nella Tabella 9. A tutti gli stadi della terapia (Figura 11) viene consigliato di valutare l'opportunità di indirizzare i pazienti ad un dietologo o nutrizionista qualificato.

Tabella 9. NCEP-ATP III: raccomandazioni relative all'assunzione di macronutrienti nella strategia TLC

Nutriente	Raccomandazioni
Grassi polinsaturi	max 10% delle calorie totali
Grassi monoinsaturi	max 20% delle calorie totali
Grassi totali	25-35% delle calorie totali
Carboidrati [§]	50-60% delle calorie totali
Fibra dietetica	20-30 g/die
Proteine	Circa 15% delle calorie totali

È consentito un aumento di grassi fino al 35% e una riduzione di carboidrati al 50% per soggetti con sindrome metabolica. Ogni aumento di grassi dovrebbe essere sotto forma di grassi mono o polinsaturi.

[§] i carboidrati dovrebbero derivare principalmente da alimenti ricchi di carboidrati complessi quali cereali soprattutto integrali, frutta e vegetali e legumi



Figura 11. NCEP-ATP III: schema della strategia d'intervento TLC

Come evidenziato in precedenza, uno dei messaggi chiave delle linee guida è quello di adottare una dieta che preveda, tra l'altro, un aumentato consumo di acidi grassi mono e poliinsaturi e di fibra, privilegiando alimenti come oli vegetali, frutta, verdura e cereali integrali. Tali alimenti sono anche ricchi di fitosteroli e, di conseguenza, alcuni dei loro effetti positivi potrebbero derivare dalla presenza di questi, piuttosto che di acidi grassi e fibre.

Da un recente studio epidemiologico (EPIC-Norfolk) (86) è emerso che un aumento di circa 200 mg di fitosteroli con la dieta sarebbe in grado di ridurre il colesterolo serico di circa il 3%.

Fino ad oggi al contenuto naturale di fitosteroli degli alimenti non è stato attribuito un grande significato dal punto di vista di un possibile effetto sulle concentrazioni di colesterolo serico, né è al momento chiaro quanto esso possa influenzarle. Recentemente alcuni autori (87, 88) hanno evidenziato che, in tutti gli studi condotti con alimenti arricchiti di steroli/stanoli, l'apporto con la dieta è stato trascurato e che probabilmente l'effetto dei fitosteroli naturalmente presenti negli alimenti è stato sottostimato. Ferma restando la necessità di approfondire la problematica con studi mirati che la affrontino in modo specifico, viene suggerito (88) di introdurre nelle linee guida anche delle indicazioni sugli alimenti più efficaci nell'incrementare l'apporto di fitosteroli con la dieta (Tabella 10).

Tabella 10. Indicazioni nutrizionali sugli alimenti più efficaci nell'aumentare l'apporto di fitosteroli con la dieta

Gruppi di alimenti	Porzioni/die raccomandate	Alimenti benefici per il cuore	Alimenti ricchi di fitosteroli
Cereali, pane, riso, pasta	6-11	Pane, cereali, riso e pasta	Pane da grano saraceno, frumento integrale, e/o segale, crusca di frumento
Vegetali	3-5	Cavoli, carote, finocchi, porri, cipolle, peperoni, pomodori, rape	Broccoli, cavolini di Bruxelles, cavolfiori, olive, germe di grano
Frutta	2-4	Mele, banane, clementine, pompelmo, melone, kiwi, pesche, pere	Frutti della passione, fichi, arance, ananas
Latte, yogurt, formaggi	2-3	Prodotti a basso contenuto in grassi	---
Carne, pollame, pesce, legumi secchi, uova, frutta a guscio	2-3	Carni magre, pesci grassi, uova a ridotto contenuto di colesterolo, nocciole, arachidi, noci, semi di zucca	Fagioli secchi, mandorle, pistacchi, semi di sesamo, semi di girasole
Grassi, oli, dolci	Usare con moderazione	Oli e grassi spalmabili a base di olive e vinaccioli	Oli, margarine e/o grassi spalmabili a base di mais, colza, semi di sesamo, soia, girasole e germe di grano

CONCLUSIONI

In conclusione, da quanto esposto finora, emerge innanzitutto che è ormai accertata l'efficacia degli alimenti addizionati di fitosteroli nel concorrere alla riduzione dei livelli di colesterolo LDL, testimonianza ne è il fatto che raccomandazioni per il loro utilizzo sono state inserite in alcune linee guida relative alla prevenzione delle patologie cardiovascolari. Va tuttavia sottolineato che non tutti i soggetti beneficiano nello stesso modo dal loro utilizzo; sicuramente l'efficacia maggiore si riscontra in quelli che presentano un elevato assorbimento del colesterolo dietetico, piuttosto che nei soggetti ipoassorbenti; inoltre particolarmente utile può risultare la loro associazione alle statine, nel caso di soggetti con ipercolesterolemia severa. È quindi necessario che il medico valuti l'opportunità di consigliare l'utilizzo di queste preparazioni, sulla base delle caratteristiche metaboliche dei diversi pazienti.

In secondo luogo i numerosi studi condotti in merito evidenziano che queste preparazioni risultano sicure, purché vengano consumate in quantità tali da non superare i 3 g/die di fitosteroli ed in associazione con una dieta ricca di vegetali e frutta, in grado di controbilanciare la riduzione dei livelli ematici di beta-carotene ad esse associata. È quindi necessario, a tale proposito, prestare particolare attenzione ad evitare il superamento dei livelli massimi consigliati, nel caso di assunzione contemporanea di più alimenti addizionati, e a promuovere il consumo di alimenti ricchi di carotenoidi.

Infine, data la necessità di un approccio multifattoriale nel trattamento delle ipercolesterolemie e negli interventi volti alla riduzione del rischio di patologie cardiovascolari, è opportuno che il consumo di questi prodotti venga inserito nell'ambito di un intervento di carattere generale che promuova l'adozione di un adeguato stile di vita complessivo (dieta bilanciata, limitazione del fumo, aumentata attività fisica ecc) e non sia invece considerato dai consumatori come una facile scorciatoia che consenta loro di eludere i reali problemi.

Solo per completezza di informazione, va ricordato che recentemente viene enfatizzato il possibile effetto ipocolesterolemizzante di altre sostanze, quali policosanoli, beta-glucani, ecc., ma la loro trattazione esula dagli scopi di questo volume.

BIBLIOGRAFIA

1. Peterson DW. Effect of soybean sterols in the diet on plasma and liver cholesterol in chicks. *Proc Soc Exp Biol Med* 1951; 78(1):143-47.
2. Moreau RA, Whitaker BD, Hicks KB. Phytosterols, phytostanols, and their conjugates in foods: structural diversity, quantitative analysis, and health-promoting uses. *Prog Lipid Res* 2002;41(6):457-500.
3. Piironen V, Lindsay DG, Miettinen TA, Toivo J, Lampi AM. Plant sterols: biosynthesis, biological function and their importance to human nutrition. *J Sci Food Agric* 2000;80:939-66.
4. Patel MD, Thompson PD. Phytosterols and vascular disease. *Atherosclerosis* 2006;186:12-9.
5. Von Bergmann K, Sudhop T, Lütjohann D. Cholesterol and plant sterol absorption: recent insights. *Am J Cardiol* 2005;96(1A):10D-14D.
6. Berger A, Jones PJH, Abumweis SS. Plant sterols: factors affecting their efficacy and safety as functional food ingredients. *Lipid Health Dis* 2004;3:5-23.
7. de Jong A, Plat J, Mensink RP. Metabolic effects of plant sterols and stanols. *J Nutr Biochem* 2003;14(7):362-9.
8. Ostlund jr. RE. Phytosterols and cholesterol metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2004;15(1):37-41.
9. Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP, Kromhout D, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Dontas AS, Fidanza F. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. *JAMA* 1995;274(2):131-6.
10. Mancini M, Stamler J. Diet for preventing cardiovascular diseases: light from Ancel Keys, distinguished centenarian scientist. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004;14(1):52-7.
11. Martin MJ, Hulley SB, Browner WS, Kuller LH, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: implications from a cohort of 361,662 men. *Lancet* 1986;2(8513):933-6.
12. LaRosa JC, Hunninghake D, Bush D, Criqui MH, Getz GS, Gotto AM Jr, Grundy SM, Rakita L, Robertson RM, Weisfeldt ML. The cholesterol facts. A summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease. A joint statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute. The Task Force on Cholesterol Issues, American Heart Association. *Circulation* 1990;81(5):1721-33.
13. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986;256(20):2823-8.
14. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Münster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998;19 Suppl A:A2-11.
15. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk*. 1996;3(2):213-9.
16. Evans A, Tolonen H, Hense HW, Ferrario M, Sans S, Kuulasmaa K. Trends in coronary risk factors in the WHO MONICA Project. *Int J Epidemiol* 2001;30:S35-S40.
17. Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ, Yao X, Hoos LM, Tetzloff G, Iyer SP, Maguire M, Golovko A, Zeng M, Wang L, Murgolo N, Graziano MP. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2004;303(5661):1201-4.
18. Thompson GR. Additive effects of plant sterol and stanol esters to statin therapy. *Am J Cardiol* 2005;96(1):37-9.

19. Miettinen TA, Gylling H. Effect of statins on noncholesterol sterol levels: implications for use of plant stanols and sterols. *Am J Cardiol* 2005;96(1):40-6.
20. Plat J, Mensink RP. Plant stanol and sterol esters in the control of blood cholesterol levels: mechanism and safety aspects. *Am J Cardiol* 2005;96(1):15-22.
21. Gylling H, Miettinen TA. The effect of plant stanol- and sterol-enriched foods on lipid metabolism, serum lipids and coronary heart disease. *Ann Clin Biochem* 2005;42:254-63.
22. Levy E, Spahis S, Sinnott D, Peretti N, Maupas-Schwalm F, Delvin E, Lambert M, Lavoie MA. Intestinal cholesterol transport proteins: an update and beyond. *Curr Opin Lipidol* 2007;18(3):310-8.
23. Pollack OJ. Reduction of blood cholesterol in man. *Circulation* 1953;7(5):702-6.
24. Grundy SM, Mok HY. Determination of cholesterol absorption in man by intestinal perfusion. *J Lipid Res* 1977;18(2):263-71.
25. Mattson FH, Volpenhein RA, Erickson BA. Effect of plant sterol esters on the absorption of dietary cholesterol. *J Nutr* 1977;107(7):1139-46.
26. Mattson FH, Grundy SM, Crouse JR. Optimizing the effect of plant sterols on cholesterol absorption in man. *Am J Clin Nutr* 1982;35(4):697-700.
27. Miettinen TA, Puska P, Gylling H, Vanhanen H, Vartiainen E. Reduction of serum cholesterol with sitostanol-ester margarine in a mildly hypercholesterolemic population. *N Engl J Med* 1995;333(20):1308-12.
28. Hendriks HF, Weststrate JA, van Vliet T, Meijer GW. Spreads enriched with three different levels of vegetable oil sterols and the degree of cholesterol lowering in normocholesterolaemic and mildly hypercholesterolaemic subjects. *Eur J Clin Nutr* 1999;53(4):319-27.
29. Miettinen TA, Vanhanen H. Dietary sitostanol related to absorption, synthesis and serum level of cholesterol in different apolipoprotein E phenotypes. *Atherosclerosis* 1994;105(2):217-26.
30. Vanhanen HT, Kajander J, Lehtovirta H, Miettinen TA. Serum levels, absorption efficiency, faecal elimination and synthesis of cholesterol during increasing doses of dietary sitostanol esters in hypercholesterolaemic subjects. *Clin Sci* 1994;87(1):61-7.
31. Hallikainen MA, Sarkkinen ES, Uusitupa MI. Plant stanol esters affect serum cholesterol concentrations of hypercholesterolemic men and women in a dose-dependent manner. *J Nutr* 2000;130(4):767-76.
32. Katan MB, Grundy SM, Jones P, Law M, Miettinen T, Paoletti R. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc* 2003;78(8):965-78.
33. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation* 2002;106(25):3143-421.
34. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Executive summary. *JAMA* 2001;285(19):2486-97.
35. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA, Franklin B, Kris-Etherton P, Harris WS, Howard B, Karanja N, Lefevre M, Rudel L, Sacks F, Van Horn L, Winston M, Wylie-Rosett J. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association (AHA) Nutrition Committee. *Circulation* 2006;114(1):82-96.
36. Mensink RP, Ebbing S, Lindhout M, Plat J, van Heugten MM. 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):205-13.

37. Hallikainen MA, Sarkkinen ES, Gylling H, Erkkilä AT, Uusitupa MI. Comparison of the effects of plant sterol ester and plant stanol ester-enriched margarines in lowering serum cholesterol concentrations in hypercholesterolaemic subjects on a low-fat diet. *Eur J Clin Nutr* 2000;54(9):715-25.
38. Hendriks HF, Brink EJ, Meijer GW, Princen HM, Ntanos FY. Safety of long-term consumption of plant sterol esters-enriched spread. *Eur J Clin Nutr* 2003;57(5):681-92.
39. Homma Y, Ikeda I, Ishikawa T, Tateno M, Sugano M, Nakamura H. Decrease in plasma low-density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein B, cholesteryl ester transfer protein, and oxidized low-density lipoprotein by plant stanol ester-containing spread: a randomized, placebo-controlled trial. *Nutrition* 2003;19(4):369-74.
40. Plat J, van Onselen EN, van Heugten MM, 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):671-7.
41. Matvienko OA, Lewis DS, Swanson M, Arndt B, Rainwater DL, Stewart J, Alekel DL. A single daily dose of soybean phytosterols in ground beef decreases serum total cholesterol and LDL cholesterol in young, mildly hypercholesterolemic men. *Am J Clin Nutr* 2002;76(1):57-64.
42. Volpe R, Niittynen L, Korpela R, Sirtori C, Bucci A, Fraone N, Pazzucconi F. Effects of yoghurt enriched with plant sterols on serum lipids in patients with moderate hypercholesterolaemia. *Br J Nutr* 2001;86(2):233-9.
43. Clifton PM, Noakes M, Sullivan D, Erichsen N, Ross D, Annison G, Fassoulakis A, Cehun M, Nestel P. Cholesterol-lowering effects of plant sterol esters differ in milk, yoghurt, bread and cereal. *Eur J Clin Nutr* 2004;58(3):503-9.
44. Salo P, Wester I. Low-fat formulations of plant stanols and sterols. *Am J Cardiol* 2005;96(1A):51D-54D.
45. McPherson TB, Ostlund RE, Goldberg AC, Bateman JH, Schimmoeller L, Spilburg CA. Phytostanol tablets reduce human LDL-cholesterol. *J Pharm Pharmacol* 2005;57(7):889-96.
46. Goldberg AC, Ostlund RE Jr, Bateman JH, Schimmoeller L, McPherson TB, Spilburg CA. Effect of plant stanol tablets on low-density lipoprotein cholesterol lowering in patients on statin drugs. *Am J Cardiol* 2006;97(3):376-9.
47. Acuff RV, Cai DJ, Dong ZP, Bell D. The lipid lowering effect of plant sterol ester capsules in hypercholesterolemic subjects. *Lipids Health Dis* 2007;6:11-20.
48. SCF. *Opinion of the Scientific Committee on Food on a request for the safety assessment of the use of phytosterol esters in yellow fat spreads (expressed on 6 April 2000)*. Brussels: European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General, Scientific Committee on Food; 2000. (SCF/CS/NF/DOS/1 ADD 2 Final). Disponibile all'indirizzo: http://www.europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out56_en.pdf; ultima consultazione 21/2/08
49. SCF. *General view of the Scientific Committee on Food on the long-term effects of the intake of elevated levels of phytosterols from multiple dietary sources with particular attention to the effects on β -carotene (expressed on 26 September 2002)*. Brussels: European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General, Scientific Committee on Food; 2002. (SCF/CS/NF/DOS/20 ADD 1 Final). Disponibile all'indirizzo: http://www.europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out143_en.pdf; ultima consultazione 21/2/08.
50. SCF. *Opinion of the Scientific Committee on Food on a report on post launch monitoring of "yellow fat spreads with added phytosterol esters" (expressed on 26 September 2002)*. Brussels: European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General, Scientific Committee on Food; 2002. (SCF/CS/NF/DOS/21 ADD 2 Final). Disponibile all'indirizzo: http://www.europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out144_en.pdf; ultima consultazione 21/2/08

51. SCF. *Opinion of the Scientific Committee on Food on applications for approval of a variety of plant sterol-enriched foods (expressed on 5 March 2003)*. Brussels: European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General, Scientific Committee on Food; 2003. (SCF/CS/NF/DOS/15 ADD 2 Final). Disponibile all'indirizzo: http://www.europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out174_en.pdf; ultima consultazione 21/2/08
52. SCF. *Opinion of the Scientific Committee on Food on an application from ADM for approval of plant sterol-enriched foods (expressed on 7 April 2003)*. Brussels: European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General, Scientific Committee on Food; 2003. (SCF/CS/NF/DOS/23 ADD 2 Final). Disponibile all'indirizzo: http://www.europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out192_en.pdf; ultima consultazione 21/2/08
53. SCF. *Opinion of the Scientific Committee on Food on an application from multibene for approval of plant-sterol enriched foods (expressed on 4 April 2003)*. Brussels: European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General, Scientific Committee on Food; 2004. (SCF/CS/NF/DOS/24 ADD 2 Final). Disponibile all'indirizzo: http://www.europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out191_en.pdf; ultima consultazione 21/2/08
54. Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2003. Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to a Novel Food application for Forbes Medi-Tech for approval of plant sterol containing milk-based beverages (Request N° EFSA-Q-2003-075). *EFSA J* 2003;15:1-12. Disponibile all'indirizzo: http://www.efsa.eu.int/science/nda/nda_opinions/216/opinion_nda_01_en1.pdf; ultima consultazione 21/2/08.
55. Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2005. Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to a notification from Raisio Life Sciences on plant stanol esters produced from soybean oil sterols pursuant to Article 6 paragraph 11 of Directive 2000/13/EC (Request N° EFSA-Q-2004-131). *EFSA J* 2005;187:1-6.
56. Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2005. Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to a notification from Cognis, ADM and Cargill on vegetable oils-derived phytosterols and phytosterol esters from soybean sources pursuant to Article 6 paragraph 11 of Directive 2000/13/EC (Request N° EFSA-Q-2004-132) *EFSA J* 2005;188:1-7.
57. Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2005. Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to two scientific publications concerning aspects of serum levels of phytosterols (Request N° EFSA-Q-2004-178). *EFSA J* 2005;211:1-6.
58. Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2006. Statement of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to a Novel Food application on rice drinks with added phytosterols (Request N° EFSA-Q-2005-242). Expressed on February 2006 at its plenary meeting.
59. St-Onge MP, Jones PJ. Phytosterols and human lipid metabolism: efficacy, safety, and novel foods. *Lipids* 2003;38(4):367-75.
60. Ikeda I, Sugano M. Comparison of absorption and metabolism of beta-sitosterol and beta-sitostanol in rats. *Atherosclerosis* 1978;30(3):227-37.
61. Baker VA, Hepburn PA, Kennedy SJ, Jones PA, Lea LJ, Sumpter JP, Ashby J. Safety evaluation of phytosterol esters. Part 1. Assessment of oestrogenicity using a combination of *in vivo* and *in vitro* assays. *Food Chem Toxicol* 1999;37(1):13-22.
62. Korpela R, Tuomilehto J, Högström P, Seppo L, Piironen V, Salo-Väänänen P, Toivo J, Lamberg-Allardt C, Kärkkäinen M, Outila T, Sundvall J, Vilkkilä S, Tikkanen MJ. Safety aspects and

- cholesterol-lowering efficacy of low fat dairy products containing plant sterols. *Eur J Clin Nutr* 2006;60(5):633-42.
63. Tikkanen MJ. Plant sterols and stanols. *Handb Exp Pharmacol* 2005;(170):215-30.
 64. Noakes M, Clifton P, Ntanos F, Shrapnel W, Record I, McInerney J. An increase in dietary carotenoids when consuming plant sterols or stanols is effective in maintaining plasma carotenoid concentrations. *Am J Clin Nutr* 2002;75(1):79-86.
 65. Colgan HA, Floyd S, Noone EJ, Gibney MJ, Roche HM. Increased intake of fruit and vegetables and a low-fat diet, with and without low-fat plant sterol-enriched spread consumption: effects on plasma lipoprotein and carotenoid metabolism. *J Hum Nutr Diet* 2004;17(6):561-9; quiz 571-4.
 66. Clifton PM, Noakes M, Ross D, Fassoulakis A, Cehun M, Nestel P. High dietary intake of phytosterol esters decreases carotenoids and increases plasma plant sterol levels with no additional cholesterol lowering. *J Lipid Res* 2004;45(8):1493-99.
 67. John S, Sorokin AV, Thompson PD. Phytosterols and vascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2007;18(1):35-40.
 68. Moghadasian MH, McManus BM, Pritchard PH, Frohlich JJ. "Tall oil"-derived phytosterols reduce atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17(1):119-26.
 69. Moghadasian MH. Dietary phytosterols reduce cyclosporine-induced hypercholesterolemia in apolipoprotein E-knockout mice. *Transplantation* 2006;81(2):207-13.
 70. Plat J, Beugels I, Gijbels MJ, de Winther MP, Mensink RP. Plant sterol or stanol esters retard lesion formation in LDL receptor-deficient mice independent of changes in serum plant sterols. *J Lipid Res* 2006;47(12):2762-71.
 71. Wilund KR, Yu L, Xu F, Vega G, Grundy S, Cohen JC, Hobbs HH. Plant sterol levels are not associated with atherosclerosis in mice and men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:2326-32.
 72. Glueck CJ, Speirs J, Tracy T, Streicher P, Illig E, Vandegrift J. Relationships of serum plant sterols (phytosterols) and cholesterol in 595 hypercholesterolemic subjects, and familial aggregation of phytosterols, cholesterol, and premature coronary heart disease in hyperphytosterolemic probands and their first-degree relatives. *Metabolism* 1991;40(8):842-8.
 73. Sudhop T, Gottwald BM, von Bergmann K. Serum plant sterols as a potential risk factor for coronary heart disease. *Metabolism* 2002;51(12):1519-21.
 74. Sutherland WHF, Williams MJA. Association of plasma non cholesterol sterols with severity of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1998;8:386-91.
 75. Assmann G, Cullen P, Erbey J, Ramey DR, Kannenberg F, Schulte H. 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.
 76. Fassbender K, Lütjohann D, Dik MG, Bremmer M, König J, Walter S, Liu Y, Letièmbre M, von Bergmann K, Jonker C. Moderately elevated plant sterol levels are associated with reduced cardiovascular risk-The LASA study. *Atherosclerosis* 2008;196(1):283-8.
 77. Pinedo S, Vissers MN, von Bergmann K, Elharchaoui K, Lütjohann D, Luben R, Wareham NJ, Kastelein JJ, Khaw KT, Boekholdt MN. Plasma levels of plant sterols and the risk of coronary artery disease: the prospective EPIC-Norfolk Population Study. *J Lipid Res* 2007;48(1):139-44.
 78. Miettinen TA, Gylling H, Lindbohm N, Miettinen TE, Rajaratnam RA, Relas H; Finnish Treat-to-Target Study Investigators. Serum noncholesterol sterols during inhibition of cholesterol synthesis by statins. *J Lab Clin Med* 2003;141(2):131-7.
 79. Simon JA. Sterol esters, stanol esters, and vascular disease. *Atherosclerosis* 2006;189(2):478.

80. Comunità europea. Direttiva 2000/13/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 20 marzo 2000 relativa al riavvicinamento delle legislazioni degli Stati membri concernenti l'etichettatura e la presentazione dei prodotti alimentari, nonché la relativa pubblicità. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* del 6.5.2000 n.L109:29-37.
81. Comunità europea. Direttiva 2003/89/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 10 novembre 2003 che modifica la direttiva 200/13/CE per quanto riguarda l'indicazione degli ingredienti contenuti nei prodotti alimentari. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* del 25.11.2003 n.L308/15-18 Allegato III.
82. Comunità europea. Regolamento CE n. 258/97 del Parlamento Europeo e del consiglio del 27 gennaio 1997 sui nuovi prodotti e i nuovi ingredienti alimentari. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* del 14.2.1997 n.L43:17.
83. Comunità europea. Regolamento CE n. 608/2004 della Commissione del 31 marzo 2004 relativo all'etichettatura di prodotti e ingredienti alimentari addizionati di fitosteroli, esteri di fitosteroli, fitostanoli e/o esteri di fitostanoli. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* del 1.4.2004 n.L97:44-45.
84. Joint WHO/FAO Expert Consultation. *Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases*. Geneva: World Health Organization; 2003. (WHO Technical Report Series 916).
85. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapton M, Perk J, Priori SG, Pyörälä K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Scholte op Reiner W, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2007;14(Suppl.2): S1-S113.
86. Andersson S, Skinner J, Ellegård L, Welch AA, Bingham S, Mulligan A, Andersson H, Khaw KT. Intake of dietary plant sterols is inversely related to serum cholesterol concentration in men and women in the EPIC Norfolk population: a cross-sectional study. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:1378-85.
87. Ostlund RE Phytosterols, cholesterol absorption and healthy diets. *Lipids* 2007;42:41-5.
88. Ellegard LH, Andersson SW, Normén AL, Andersson HA. Dietary plant sterols and cholesterol metabolism. *Nutr Rev* 2007;65(1):39-45.

Editoriale “Il Mondo del Latte” s.r.l.

Via Adige, 20 - Milano
mondolatte@assolatte.it

Autorizzazione Tribunale di Milano n. 337 in data 23.04.87

Stampato da Miligraf s.r.l.
Via degli Olmetti, 36 - 00060 Formello (Roma)