

Efficacia e sicurezza d'uso degli alimenti contenenti fitosteroli

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

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

Superiore di Sanità, Viale Regina Elena 299, 00161 Roma

Introduzione

Le malattie cardiovascolari rappresentano la prima causa di morte nei paesi industrializzati e la modifica dello stile di vita, delle abitudini alimentari in particolare, è ritenuta la base di qualsiasi intervento volto alla riduzione del colesterolo ematico. I fitosteroli sono composti vegetali, le cui proprietà ipo-colesterolemizzanti, già note dai primi anni '50, hanno suscitato negli ultimi anni un crescente interesse sia da parte della comunità scientifica che dei consumatori, portando al proliferare di preparazioni commerciali specifiche. In considerazione del fatto che l'informazione che accompagna la diffusione di questi prodotti non sempre fornisce un quadro obiettivo e completo degli aspetti connessi al loro utilizzo, scopo di questa pubblicazione è quello di fare il punto sulle attuali conoscenze scientifiche relative all'efficacia e alla sicurezza d'uso degli alimenti arricchiti di fitosteroli.

Fitosteroli

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 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 il termine fitosteroli viene solitamente utilizzato per indicare complessivamente steroli e stanoli.

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 il sitosterolo, il campesterolo e lo stigmasterolo, che rappresentano in media rispettivamente il 65, 30 e 3% dell'apporto dietetico (4).

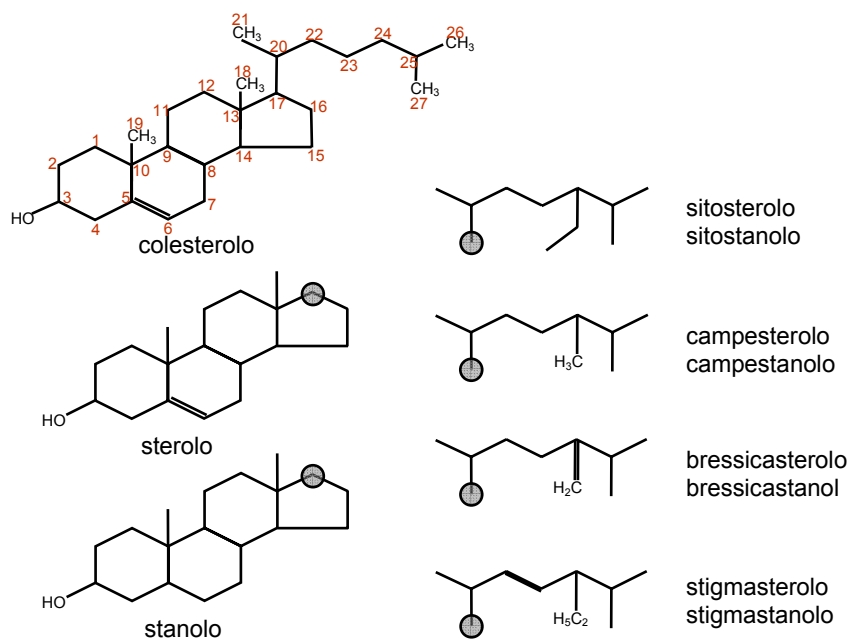


Figura 1. Struttura chimica dei più comuni steroli e stanoli vegetali.

Gli alimenti con il maggior contenuto di steroli vegetali sono gli oli vegetali, seguiti dalla frutta a guscio e da cereali e loro derivati. Tra i vegetali i contenuti più elevati si riscontrano in broccoli, cavolini di Bruxelles, cavolfiori, olive verdi e nere. 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 un 50% nel caso delle diete vegetariane. L'apporto con la dieta di fitostanoli è molto inferiore, pari a circa 50 mg/die (5).

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

Alimento	Steroli/stanoli totali (mg/100g)*
Grassi e oli	
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
<hr/>	
Cereali	
<hr/>	
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
<hr/>	
Frutta	
<hr/>	
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
<hr/>	
Vegetali	
<hr/>	
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
<hr/>	

Rielaborata da: Normen *et al.* – *Eur J Nutr* 1999; *J Food Comp Anal* 2002; *J Food Comp Anal* 2007.
 *Somma di sitosterolo, campesterolo, stigmasterolo, sitostanolo e campestanolo

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%, l'assorbimento netto dei fitosteroli è di circa il 2-5%. Conseguentemente, i livelli plasmatici di fitosteroli sono molto bassi (0,10-0,14% del rispetto al 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).

I fitosteroli ed il colesterolo, giunti con la dieta o attraverso il circolo entero-epatico nell'intestino tenue, sono incorporati in micelle miste che, interagendo con la membrana apicale degli enterociti (orletto a spazzola), vengono incorporate all'interno di essi (Figura 2).



Figura 2. Assorbimento dei fitosteroli

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 Like 1 Protein (NPC1L1), che sembra essere il principale accettore del colesterolo (e dei fitosteroli) presente sulla membrana dell'orletto a spazzola degli enterociti. All'interno dell'enterocita, il colesterolo viene esterificato dall'enzima AcilCoA: Colesterolo Acil Transferasi-2 (ACAT2) ed entra a far parte dei chilomicroni, lipoproteine ricche in trigliceridi che veicolano i grassi della dieta nel plasma (5,7,8) (Figura 3).

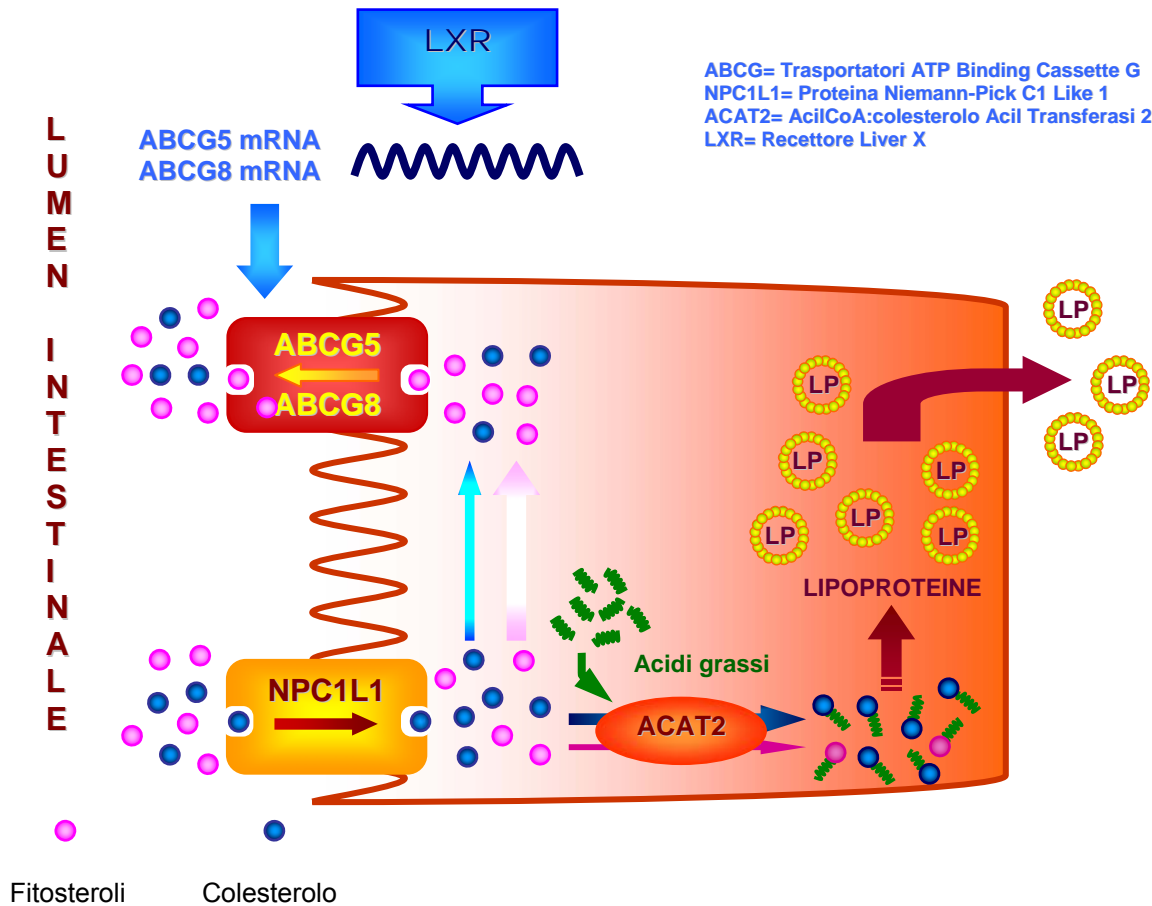


Figura 3. Destino metabolico dei fitosteroli nell'enterocita

Le esigue concentrazioni plasmatiche dei fitosteroli potrebbero dipendere dalla loro scarsa affinità per l'enzima ACAT2 che ne impedirebbe l'incorporazione nei chilomicroni.

Il colesterolo e i fitosteroli non esterificati vengono trasportati di nuovo nel lumen intestinale e da qui al fegato tramite il circolo entero-epatico. Ciò è estremamente importante poiché contrasta l'accumulo di steroli all'interno dell'enterocita, impedendo la formazione di prodotti citotossici dovuti alla perossidazione lipidica. L'efflusso di colesterolo e di fitosteroli dall'enterocita è mediato da trasportatori della famiglia degli "ATP-binding cassette transporters" o ABC transporters (ABCG5 e ABCG8), la cui trascrizione viene regolata dalla

concentrazione intracellulare di ossisteroli attraverso il recettore Liver X (LXR) (Figura 3). Gli ABC transporters sono presenti anche nel fegato dove regolano l'escrezione dei fitosteroli e di colesterolo nella bile. E' 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 (5,7,8).

Colesterolemia e rischio cardiovascolare

L'innalzamento dei livelli di colesterolo ematico (ipercolesterolemia) è causato in genere da alterazioni dei delicati equilibri tra assunzione, biosintesi endogena ed eliminazione con la bile e le feci. L'accumulo ematico di colesterolo correla col rischio di malattie cardiovascolari, una delle principali cause di morte nei Paesi più industrializzati.

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) 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.

Il *Framingham Heart Study* e il *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT) hanno confermato la correlazione lineare tra il rischio di eventi ischemici e i valori di colesterolemia e che tale correlazione diventava esponenziale per valori superiori a 240 mg/dL di colesterolo nel sangue (11-13).

Altri studi epidemiologici hanno dimostrato il coinvolgimento di altri fattori metabolici come i livelli di trigliceridi e di lipoproteine HDL (14,15,16), e 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.

Strategie per il controllo della colesterolemia

Approccio farmacologico

Le forme più gravi di ipercolesterolemia sono quelle familiari dovute ad un difetto genetico che impedisce il mantenimento dei livelli corretti di colesterolo. In questi casi si utilizzano farmaci ipocolesterolemizzanti che agiscono sul metabolismo delle lipoproteine. Particolarmente utilizzate sono le statine che risultano efficaci nell'abbassare i livelli di colesterolo circolante inibendo l'enzima idrossi-metil-glutaril Coenzima A reduttasi (HMGCoA), regolatore della sintesi intracellulare di colesterolo.

Tuttavia, a volte, per polimorfismi dell'HMGCoA e/o associazione con altri difetti metabolici, la terapia non risulta efficace. Pertanto è necessaria una terapia a "doppia inibizione", che utilizza insieme statine e un inibitore dell'assorbimento del colesterolo alimentare, in grado di interagire selettivamente con il trasportatore intracellulare NPC1L1 (17).

Approccio dietetico

Il primo approccio terapeutico nelle forme lievi si basa 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. Numerose evidenze scientifiche e cliniche hanno dimostrato infatti che i fitosteroli esercitano una significativa azione ipocolesterolemizzante e potrebbero pertanto rappresentare uno strumento efficace nella riduzione del rischio cardiovascolare, sebbene si ravvisi la necessità di ulteriori conferme sperimentali.

Anche nelle ipercolesterolemie severe la strategia terapeutica abbina spesso la terapia farmacologica ad un adeguato stile di vita, che prevede, tra l'altro, l'assunzione di prodotti contenenti fitosteroli. E' stato dimostrato che l'assunzione contemporanea di statine e steroli/stanoli vegetali porta a sommare i loro effetti benefici sulla riduzione del colesterolo LDL (18). 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 (19).

Fitosteroli e riduzione del colesterolo

Meccanismo d'azione ipocolesterolemizzante

Sono stati individuati differenti meccanismi che, agendo su fasi diverse, possono spiegare l'effetto 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, si formano nel lumen intestinale. La riduzione della concentrazione di colesterolo micellare ha come conseguenza una minore captazione del colesterolo da parte dell'enterocita. (Figura 2)

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). 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 (SREBPs) attivano la trascrizione sia dell'enzima HMG-CoA reduttasi, provocando un aumento 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 4)

Assunzione di fitosteroli

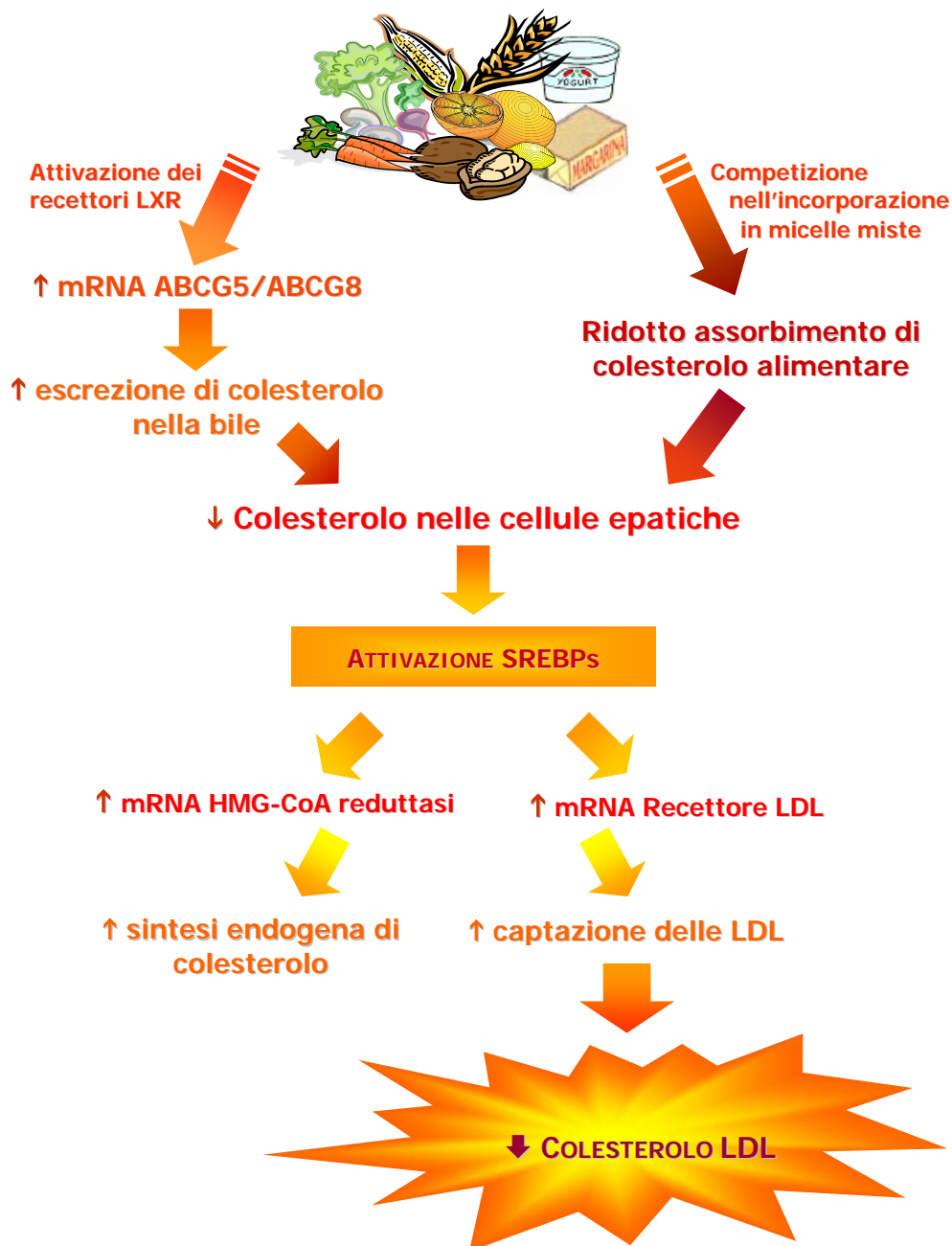


Figura 4. Meccanismo di azione ipocolesterolemizzante

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 la somministrazione di sitosterolo era in grado di ridurre in modo significativo i livelli di colesterolo plasmatico nell'uomo (23), effetto che veniva ricondotto ad una riduzione nell'assorbimento del colesterolo alimentare. Per molti anni il denominatore comune degli studi di intervento è stata la somministrazione di elevate dosi di fitosteroli (10-20g/die), 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. Nello stesso anno, Mattson *et al.* (25) introdussero il processo di esterificazione al fine di rendere i fitosteroli solubili nei grassi alimentari e, successivamente, dimostrarono (26) che l'esterificazione di steroli e stanoli con acidi grassi aumentava non solo la loro solubilità negli alimenti a base lipidica (maionese e margarine), ma anche la loro dispersione nell'intestino, migliorando 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, i cui risultati positivi hanno fornito le basi scientifiche per la commercializzazione delle prime margarine addizionate con fitosteroli. Da allora sono stati avviati un gran numero di trial clinici finalizzati alla dimostrazione dell'effetto ipocolesterolemizzante dei fitosteroli, che presentano una notevole eterogeneità circa le dosi utilizzate, la frequenza giornaliera delle somministrazioni e l'alimento scelto come veicolo.

Dose efficace

È ormai ampiamente dimostrato che l'effetto benefico dei fitosteroli sul colesterolo è dose-dipendente e 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 che è necessario un consumo giornaliero di almeno 1 g di fitosteroli per riscontrare un effetto clinicamente rilevabile sul colesterolo; che riduzioni significative di colesterolo totale e di colesterolo LDL si osservano a dosi di 1,6 g/die di fitosteroli, ma che aumentando la somministrazione giornaliera a 2,4 e 3,2 g non si evidenziano 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. 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.

Alla luce di quanto sopra, la dose ottimale di fitosteroli da assumere con la dieta secondo recenti linee guida, come l'US Third Report of the National Cholesterol 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.

Numero di somministrazioni giornaliere

Per molti anni si è ritenuto che l'effetto ipocolesterolemizzante dei fitosteroli fosse dovuto unicamente alla loro capacità di essere incorporati nelle micelle miste più facilmente del colesterolo e che, di conseguenza, per ottenere la massima efficacia, i fitosteroli dovessero essere consumati ad ogni pasto che contenesse colesterolo. In base a queste considerazioni la maggior parte degli studi clinici sono stati condotti suddividendo la razione di fitosteroli 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 5). 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 e tale ipotesi è supportata dalle recenti scoperte sui diversi meccanismi alla base del loro effetto ipocolesterolemizzante.

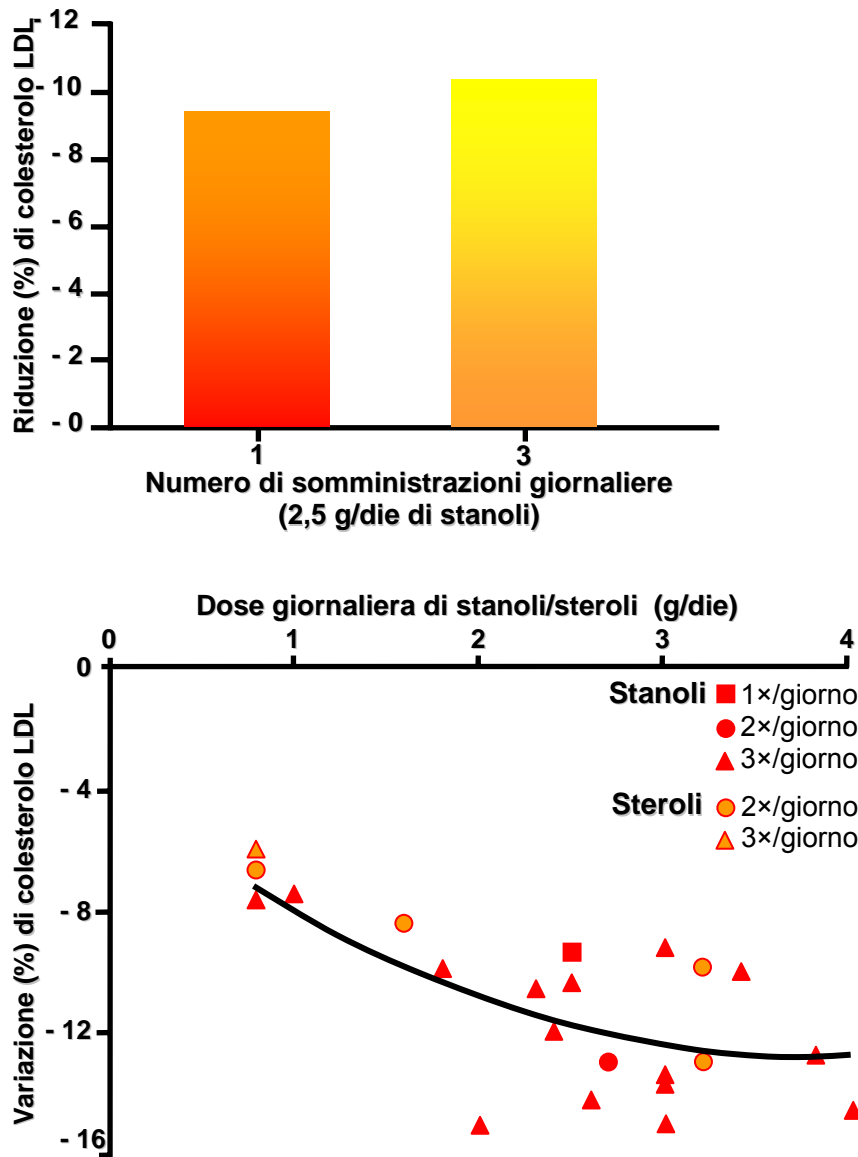


Figura 5. Numero di somministrazioni giornaliere. Adattato da Ref. 20.

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, alcuni Autori hanno analizzato l'efficacia dei fitosteroli incorporati in prodotti a basso tenore di grassi: pane, cereali, latte e yogurt (43); pasti pronti a base di carne, pasta e yogurt da bere (44). I dati positivi 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.

Sicurezza d'uso degli alimenti addizionati con 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 (SCF) della Comunità Europea prima e il Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies [NDA] dell'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).

Queste conclusioni sono il risultato della valutazione di numerosi studi tossicologici condotti su animali alimentati con miscele di fitosteroli, nonché degli studi clinici condotti su soggetti trattati con alimenti contenenti fitosteroli.

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 nessun effetto tossicologico rilevante, a parte alcune modifiche minori in parametri ematologici e clinico-chimici, (Tabella 2)

Tabella 2. 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% nella 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 <i>EFSA J.</i> 2003	ratti	13 settimane	Miscela di steroli e stanoli da tallolio: 0-1,25-2,5-5% nella 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/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 micro-scopica

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.

Sono stati condotti, infine, diversi studi clinici (alcuni dei quali sono riassunti nella Tabella 3) 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 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.

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 3 – 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 /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.

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, come dimostrato da diversi studi in vitro (32,48,49).

Per quanto riguarda gli studi condotti su modelli animali, la somministrazione per via orale ha dato luogo a risultati contraddittori (48,49,61), mentre gli studi condotti sull'uomo non hanno evidenziato 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.

Interazioni con altri nutrienti

Alcuni degli studi clinici sopra riportati hanno evidenziato un aspetto meritevole di particolare attenzione: una riduzione dei livelli di antiossidanti liposolubili legata al consumo di fitosteroli (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), vitamina D e 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. 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. In questo contesto, l'SCF raccomanda un consumo regolare 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.

Diversi studi condotti sull'uomo in tal senso hanno dimostrato come l'aumento del consumo di frutta e verdura, in particolare di alimenti ricchi di carotenoidi, risulta efficace nel contrastare questa riduzione (64-66).

Problematiche aperte

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, 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 (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). I soggetti eterozigoti (32) 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 (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).

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). Inoltre alcuni studi hanno evidenziato che, durante la terapia a lungo termine con statine, la concentrazione ematica di fitosteroli tende ad aumentare (68).

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, condotti su ceppi di topi con particolari caratteristiche genetiche, risultano piuttosto rassicuranti poichè sembrano evidenziare che la somministrazione di fitosteroli riduce le lesioni aterosclerotiche e la progressione di quelle già presenti (69- 72).

In assenza di specifici studi di intervento sull'uomo, un'analisi degli studi osservazionali disponibili evidenzia l'esistenza di risultati contrastanti (19,72-78), che non provano né confutano la possibilità di un aumento del rischio aterosclerotico legato ai livelli di fitosteroli nel sangue. Alla luce di questi studi, la possibilità che i fitosteroli siano un fattore di rischio per la CAD, al momento attuale, non è dimostrabile, ma richiede sicuramente ulteriori approfondimenti. In relazione a questa problematica il Panel Scientifico NDA ritiene che gli studi disponibili non forniscano prove di affetti avversi associati con un lieve aumento dei fitosteroli ematici e che non sia quindi necessario aggiornare le raccomandazioni esistenti (57). Si evidenzia tuttavia la necessità di raccogliere maggiori informazioni sui possibili effetti legati all'esposizione a lungo termine a fitosteroli in quantità > 3g/die.

Potenziale allergenicità delle miscele di fitosteroli/fitostanoli derivate dalla soia

Nel 2005 il Panel Scientifico NDA dell'EFSA ha emanato una opinione (55) sulla probabilità di reazioni avverse, in soggetti suscettibili, legate al consumo di prodotti contenenti fitosteroli/stanoli ottenuti a partire dalla soia, materia prima considerata allergenica (79,80).

Il Panel Scientifico NDA evidenzia come ci siano limitati dati analitici rispetto al possibile contenuto di allergene residuo in queste preparazioni, contenuto che dipende dalla qualità e dall'efficienza dei passaggi di purificazione utilizzati nel processo produttivo (55, 56).

Non risultano dati di letteratura che riferiscano riscontri di reazioni allergiche ai fitosteroli; né che siano stati effettuati studi di legame con le IgE di sieri di individui allergici alla 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).

Pertanto si ritiene 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). E' tuttavia necessario ottenere maggiori informazioni utilizzando metodi analitici più sensibili e pianificando studi clinici in soggetti adulti con documentata allergia alla soia, nonché in individui fortemente allergici alle arachidi, alla luce della potenziale reattività crociata tra allergeni della soia e dell'arachide (55,56).

Prodotti addizionati con fitosteroli

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 (81).

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 una adeguata caratterizzazione del prodotto, tutte le informazioni necessarie a dimostrarne l'efficacia e la sicurezza d'uso.

Al termine dell'iter valutativo previsto, se non ci sono motivazioni contrarie da parte degli Stati Membri, 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.

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
- latti 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 il Comitato Scientifico per l'Alimentazione (SCF) suggerisce che appropriate misure di gestione del rischio debbano essere sviluppate per minimizzare la probabilità di ingestioni giornaliere al disopra dei 3 g di fitosteroli.

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 devono riportare una etichetta (82) 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, in allattamento 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 contrastare la riduzione di carotenoidi
- va evitato il consumo di oltre 3g/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 fitosteroli contenuto in detta porzione)

Linee Guida per una alimentazione finalizzata alla riduzione dell'incidenza di patologie cardiovascolari

Diverse istituzioni 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 (83), da una Task Force congiunta della Società Europea di Cardiologia (ESC) e di altri istituzioni Europee (84) e dall'American Heart Association (AHA) (35) delle quali viene riportata di seguito una sintesi (Tabelle 4, 5, 6).

Tabella 4. Raccomandazioni per la prevenzione delle patologie cardiovascolari. Adattata da Ref. 83

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 trans	<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 5. Linee guida europee per la prevenzione delle patologie cardiovascolari. Adattata da: Ref. 84, 92.

Componente	Obiettivi di popolazioni
Obiettivi per i quali l'evidenza scientifica è forte ed ampio il beneficio a livello di salute pubblica	
Acidi grassi saturi	<10% dell'energia totale
Acidi grassi trans	<2% dell'energia totale
Frutta e vegetali	> 400g/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 6. Raccomandazioni per dieta e stile di vita volte alla riduzione del rischio di patologie cardiovascolari. Adattata da: Ref. 35

- 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 <300mg/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 2g/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 nutrienti esistono comunque prove sufficienti per il loro inserimento nei consigli dietetici volti ad una riduzione del rischio cardiovascolare.

Oltre a queste linee guida va ricordato l'US Third Report of the National Cholesterol 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 farmacologia. 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 7) 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 e l'aumento del consumo di fibre solubili.

Tabella 7- Linee guida per il trattamento dell'ipercolesterolemia in soggetti adulti. Adattata da: Ref. 33

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 assunti con moderazione

I primi due punti sono introdotti per primi (Figura 6) 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).

A tutti gli stadi della terapia (Figura 6) viene consigliato di valutare l'opportunità di indirizzare i pazienti ad un dietologo o nutrizionista qualificato.

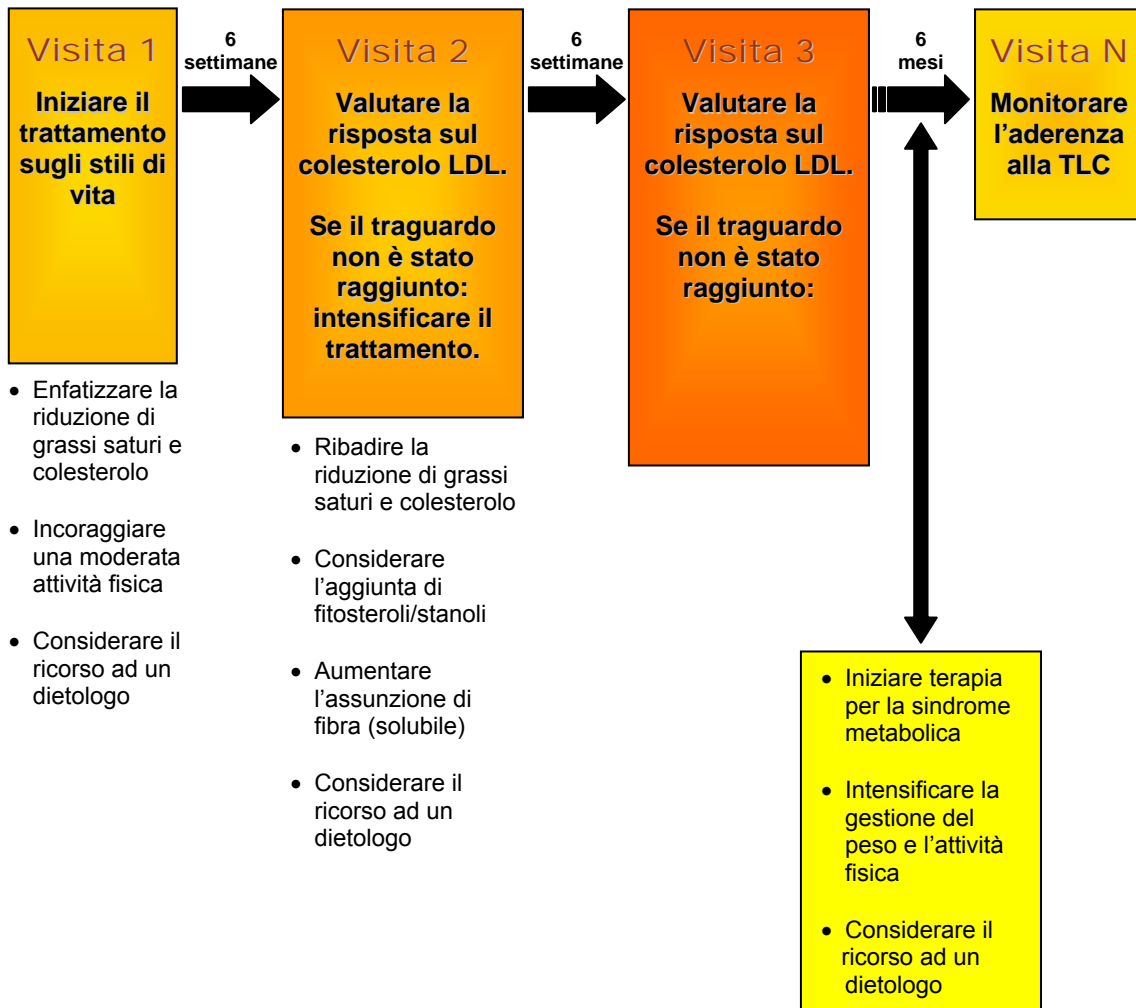


Figura 6. Schema della strategia d'intervento TLC. Adattato da: Ref. 34

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) (85) 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 (86,87) 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 (87) di introdurre nelle linee guida anche delle indicazioni sugli alimenti più efficaci nell'incrementare l'apporto di fitosteroli con la dieta (Tabella 8).

Tabella 8 – Indicazioni nutrizionali sugli alimenti più efficaci nell'aumentare l'apporto di fitosteroli con la dieta. Adattata da: Ref. 87

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 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 diverse 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. E' 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. E' 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.

10. 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; 80:939-966.
4. Patel MD, Thompson PD. Phytosterols and vascular disease. *Atherosclerosis* 2006; 186:12-19.
5. Von Bergmann K, Sudhop T, Lütjohann D. Cholesterol and plant sterol absorption: recent insights. *Am J Cardiol.* 2005 4;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):131-36.
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):213-19.
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):40-46.
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; 42:254-263.

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 on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the 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). *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 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):376-79.
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. 2000. 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). European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General, Scientific Committee on Food; Brussels, Belgium. SCF/CS/NF/DOS/1 ADD 2 Final.
Available from: http://www.europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out56_en.pdf
49. SCF. 2002a. 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). European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General, Scientific Committee on Food; Brussels, Belgium. SCF/CS/NF/DOS/20 ADD 1 Final.
Available from: http://www.europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out143_en.pdf

50. SCF. 2002b. 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). European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General, Scientific Committee on Food; Brussels, Belgium. SCF/CS/NF/DOS/21 ADD 2 Final.
Available from: http://www.europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out144_en.pdf
51. SCF. 2003a. Opinion of the Scientific Committee on Food on Applications for Approval of a Variety of Plant Sterol-Enriched Foods (Expressed on 5 March 2003). European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General, Scientific Committee on Food; Brussels, Belgium. SCF/CS/NF/DOS/15 ADD 2 Final.
Available from: http://www.europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out174_en.pdf
52. SCF. 2003b. Opinion of the Scientific Committee on Food on an Application From ADM for Approval of Plant Sterol-Enriched Foods (Expressed on 7 April 2003). European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General, Scientific Committee on Food; Brussels, Belgium. SCF/CS/NF/DOS/23 ADD 2 Final.
Available from: http://www.europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out192_en.pdf
53. SCF. 2004. Opinion of the Scientific Committee on Food on an Application From MultiBene for Approval of Plant-Sterol Enriched Foods (Expressed on 4 April 2003). European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General, Scientific Committee on Food; Brussels, Belgium. SCF/CS/NF/DOS/24 ADD 2 Final.
Available from: http://www.europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out191_en.pdf
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 from Forbes Medi-Tech for approval of plant sterol containing milk-based beverages (Request N° EFSA-Q-2003-075). *EFSA J* 2003;15:1-12.
Available from: http://www.efsa.eu.int/science/nda/nda_opinions/216/opinion_nda_01_en1.pdf
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. 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):131-37.
69. 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.
70. Moghadasian MH. Dietary phytosterols reduce cyclosporine-induced hypercholesterolemia in apolipoprotein E-knockout mice. *Transplantation* 2006;81(2):207-13.
71. 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.
72. 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.
73. 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):842-48.
74. 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.
75. Sutherland WHF, Williams MJA. Association of plasma non cholesterol sterols with severity of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1998;8:386-391.

76. 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.
77. 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* 2006 Nov 28; [Epub ahead of print]
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. Joint WHO/FAO Expert Consultation. Recommendations for preventing cardiovascular diseases. In: Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. *WHO Technical Report Series* 2003;916:81-91.
84. 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. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2007;14(Suppl.2): S1-S113.
85. 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;58:1378-1385.
86. Ostlund RE Phytosterols, cholesterol absorption and healthy diets. *Lipids* 2007;42: 41-45.
87. Ellegard LH, Andersson SW, Normén AL, Andersson HA. Dietary plant sterols and cholesterol metabolism. *Nutr Rev* 2007;65 (1):39-45.