

L'uso di tecnologie alimentari per la produzione di alimenti funzionali utili nella prevenzione e terapia del diabete tipo 2



R. Giacco¹, G. Costabile², M. Vitale¹, B. De Giulio²

rgiacco@isa.cnr.it

¹ Istituto di Scienze dell'Alimentazione del CNR- Avellino, ² Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale dell'Università degli Studi "Federico II" di Napoli

Parole chiave: Diabete, Alimento Funzionale, Indice glicemico, Cereali integrali, Tecnologie alimentari
Key words: Diabetes, Functional Food, Glycemic index, Whole grains, Food Technologies

Il Giornale di AMD, 2012;15:75-83

Riassunto

Negli ultimi anni un notevole impulso allo sviluppo degli alimenti funzionali è stato dato dai risultati delle ricerche scientifiche che legano il consumo di alcuni alimenti o pattern alimentari ad un ridotto rischio di sviluppare le malattie cronico-degenerative. Tutto ciò ha contribuito a cambiare il significato di alimento che non è più, quindi, inteso solo come fonte di energia e veicolo di nutrienti essenziali per l'organismo, ma anche come strumento in grado di influenzare beneficamente alcune funzioni biologiche e/o il rischio di sviluppo di malattie.

Il mercato offre diversi tipi di alimenti funzionali: convenzionali e modificati. I primi sono quelli che contengono naturalmente componenti con effetti benefici per la salute. Un esempio interessante è rappresentato dai cereali integrali le cui componenti (fibre, oligosaccaridi, minerali, vitamine e molecole antiossidanti) migliorano diverse funzioni biologiche riducendo il rischio di sviluppo del diabete tipo 2 (DM2). Gli alimenti modificati sono, invece, quelli resi funzionali attraverso processi tecnologici che arricchiscono o aggiungono all'alimento di uno o più componenti con effetti benefici, rimuovono dall'alimento uno o più componenti con effetti negativi, sostituiscono un componente con un altro con effetti benefici o migliorano la biodisponibilità di alcune molecole. In particolare, nella prevenzione e terapia del DM2 tra gli alimenti funzionali di interesse possiamo annoverare quelli diretti al miglioramento dell'ambiente intestinale (prebiotici, probiotici e/o simbiotici); infatti, le più recenti evidenze scientifiche suggeriscono che l'alterazione della flora batterica intestinale è coinvolta sia nello sviluppo dell'obesità che della sindrome metabolica, importanti fattori di rischio per tale patologia. Un'altra categoria di alimenti funzionali, utili nel trattamento del DM2, è rappresentata dagli alimenti a basso indice glicemico il cui consumo migliora il controllo glicemico e la sensibilità insulinica nei pazienti diabetici ed aiuta a prevenire lo sviluppo della malattia nella popolazione generale. Infine, particolarmente interessanti risultano gli alimenti funzionali con proprietà ipocolesterolemizzante, che contribuiscono a ridurre notevolmente il rischio cardiovascolare che nel paziente diabetico è maggiore rispetto alla popolazione generale.

A fronte di un buon numero di alimenti funzionali presenti sul mercato, ad oggi solo pochi di essi hanno ottenuto il conferimento di un "Health Claim" per l'assenza di evidenze scientifiche sufficienti basate su studi d'intervento sull'uomo. D'altra parte, gli alimenti funzionali rappresentano anche una sfida per l'industria alimentare che è chiamata ad implementare e/o sviluppare tecnologie innovative utili per la creazione di nuovi alimenti che, oltre ad avere proprietà salutistiche esaltate, abbiano anche proprietà organolettiche migliori così da poter essere consumati nella dieta abituale.

Summary

In the last two decades the results of epidemiological studies linking the consumption of some foods and/or dietary patterns with a low risk to develop chronic-degenerative diseases increased the interest in functional foods. In fact, the meaning attributed to food has changed: it is considered not only a source of energy and nutrients, but also as having beneficial properties for some biological functions and/or its role in preventing some diseases. The market offers a variety of functional foods, both conventional and modified. The former are those that contain natural components with beneficial properties for human health. An interesting example is provided by whole grain cereals whose components (fiber, oligosaccharides, minerals, vitamins and antioxidant molecules) improve several biological functions that reduce the risk to develop type 2 diabetes. Modified functional foods, on the other hand, have undergone technological modifications consisting in the enrichment or addition of components with beneficial properties, removal of component with dangerous properties, substitution of components with beneficial effects or that improve bioavailability of some molecules. Functional foods for type 2 diabetes have a role in improving the intestinal habitat (prebiotics, probiotics and/or symbiotics) since recent scientific evidences suggests that the abnormalities of the intestinal bacterial flora are involved in the development of obesity and metabolic syndrome. Another category is represented by food with a low glycemic index whose consumption improves blood glucose metabolism and insulin sensitivity in patients with diabetes, and reduces the risk to develop such disease in the general population.

Finally, functional foods with cholesterol lowering properties contribute to lower cardiovascular risk in diabetic patients, who are at greater risk for this condition than the general population.

Although several functional foods are available on the market, only a few have a "health claim" due to scant scientific evidence based on human interventions studies. Functional foods represent a challenge for food industry, which needs to implement and/or develop innovative technologies to create new foods with improved healthy properties, but also with better organoleptic properties that would favour its every day consumption.

Introduzione

L'interesse nei confronti degli alimenti funzionali è fortemente aumentato nelle ultime due decadi, soprattutto in nord America, grazie alla capacità mostrata da alcuni alimenti di influenzare beneficamente i parametri metabolici e le malattie cronico-degenerative quali il

Tabella 1. *Alimenti, nutrienti e modelli alimentari associati al rischio di sviluppo del diabete tipo 2.*

	Rischio ↑	Grado di evidenza	Rischio ↓	Grado di evidenza
ALIMENTI	Bevande zuccherate	++	Cereali integrali	++
	Carne rossa e processata	++	Caffè e tea	++
	Olio e margarine idrogenate	+	Latte e derivati a basso contenuto in grassi	++
	Uova	+	Frutta, verdura, Legumi	+
			Consumo moderato di alcool	+
			Nocciole (donne)	+
NUTRIENTI	Acidi grassi saturi	+	Fibre	++
	Acidi grassi trans	+	Acidi grassi insaturi	++
			Antiossidanti	+
			Magnesio	+
MODELLO ALIMENTARE	Alto Indice Glicemico	++	Basso Indice Glicemico	+
	Pattern Dieta occidentale	++	Dieta Mediterranea	+++
			Dieta a basso contenuto in grassi	+++

Rischio: ↑ = aumentato; ↓ = diminuito.

Grado di evidenza dagli studi epidemiologici prospettici e trial clinici = +++ Alto; ++ Moderato; + Ragionevole.

diabete tipo 2 (DM2), le malattie cardiovascolari (MCV) ed alcuni tipi di neoplasie.

I risultati di numerosi studi epidemiologici e clinici concordano, ad esempio, nell'indicare che il consumo di bevande zuccherate, carne rossa, insaccati, grassi saturi e *trans* è strettamente connesso ad un aumentato rischio di sviluppare il diabete tipo 2^(1,2). Al contrario, il consumo di cereali integrali, legumi, frutta, verdure, nuts (frutta secca con guscio o nocciole), tè e caffè è associato ad un ridotto rischio⁽³⁻⁵⁾ (Tabella 1). È noto anche che la combinazione di questi alimenti in un modello alimentare quale quello mediterraneo, o cosiddetto "prudenziale", risulta ancora più efficace nel prevenire questo tipo di patologia rispetto all'approccio del singolo alimento⁽⁶⁾, in quanto la loro sinergia massimizza l'effetto su tutti i meccanismi coinvolti nel processo di prevenzione del DM2 quali: la diminuzione del peso corporeo, la migliorata sensibilità insulinica, la riduzione dello stress ossidativo e dell'infiammazione subclinica. Si può quindi affermare che gli alimenti il cui consumo è associato ad un più basso rischio di sviluppare DM2, oltre ad essere una fonte di nutrienti essenziali per la vita contengono, di fatto, altre componenti (es: fibre vegetali, oligosaccaridi, fitosteroli, oligominerali, vitamine e varie molecole ad attività antiossidante) capaci di influenzare in modo benefico numerose funzioni dell'organismo, indipendentemente dal loro valore nutrizionale e che, perciò, li rendono "funzionali" per la prevenzione e il trattamento del DM2.

Negli ultimi due decenni, grazie ad evidenze di questo tipo, il significato di alimento è andato via via cambiando: il cibo non è, infatti, più inteso solo come fonte di energia e veicolo di nutrienti essenziali per l'organismo, ma rappresenta oramai un vero e proprio mezzo per raggiungere uno stato di benessere, il cosiddetto

"wellness". Da tutto ciò è derivato un aumentato interesse per gli alimenti funzionali a cui hanno, però, contribuito non solo i risultati di ricerche scientifiche, che legano la dieta allo sviluppo di malattie croniche, ma anche un maggiore coinvolgimento del consumatore nel controllare la propria salute, l'aumento dei costi sanitari, l'elevata competitività del mercato degli alimenti, la nuova legislazione che regola gli alimenti e l'avanzamento delle tecnologie quali la biotecnologia.

Definizione di "alimento funzionale"

Negli Stati Uniti la categoria dei cosiddetti alimenti funzionali non è soggetta ad una normativa da parte dell'American Food and Drug Administration (FDA)⁽⁷⁾, pertanto il termine "alimento funzionale" non è giuridicamente valido ed è utilizzato solo nel marketing. Non esiste, perciò, una definizione universale e univoca di "alimento funzionale" ma, piuttosto, è possibile trovarne diverse, quali quelle proposte dall'American Dietetic Association (ADA)⁽⁸⁾, dall'International Food Information Council (IFIC)⁽⁹⁾ o ancora dall'Institute of Food Technologists (IFT)⁽¹⁰⁾. Tutte queste definizioni, al di là di piccole differenze, specificano, però, che un alimento per essere considerato "funzionale" oltre a soddisfare le esigenze nutrizionali deve possedere ulteriori proprietà benefiche per l'organismo.

Per quanto riguarda invece l'Europa, l'European Commission Concerted Action on Functional Food Science in Europe (FUFOSE)⁽¹¹⁾ definisce un alimento "funzionale" solo qualora sia dimostrato con sufficiente chiarezza il suo effetto positivo su una o più funzioni dell'organismo, in maniera tale da essere rilevante per il miglioramento dello stato di salute e/o nella riduzione del rischio di malattie, indipendentemente dal suo

effetto nutrizionale. Inoltre, deve poter esercitare i suoi effetti per le quantità normalmente consumate con la dieta. Quest'ultima caratteristica distingue l'alimento funzionale dal nutraceutico, col quale spesso viene confuso e che per definizione esibisce i suoi effetti in dosi di gran lunga superiori a quelle abitualmente assunte con la dieta, cioè per dosi farmacologiche e non necessariamente all'interno dell'alimento. In effetti, i nutraceutici, anch'essi divenuti particolarmente famosi negli ultimi anni, a differenza degli alimenti funzionali sono delle vere e proprie preparazioni farmaceutiche (pillole, capsule, opercoli, ecc) contenenti principi attivi presenti naturalmente negli alimenti, ma estratti, purificati, concentrati e, pertanto, dosabili.

Categorie di alimenti funzionali

Esistono diverse tipologie di "alimenti funzionali", ma sostanzialmente essi possono essere suddivisi in alimenti convenzionali e alimenti modificati. Esempi di alimenti convenzionali sono: i cereali integrali, i nuts, la soia, i pomodori etc., in quanto in essi i componenti con effetti positivi sono già naturalmente presenti. Gli alimenti modificati sono quelli in cui è la tecnologia a rendere un alimento funzionale arricchendolo o aggiungendolo di uno o più componenti con effetti benefici, oppure rimuovendo dall'alimento uno o più componenti con effetti negativi (es: proteine allergizzanti, latte delattosato), oppure sostituendo un componente con un altro con effetti benefici o migliorando la biodisponibilità di alcune molecole con un potenziale benefico per la salute.

Un esempio particolarmente interessante di alimento funzionale convenzionale è rappresentato dai cereali integrali; tra questi quello più consumato nel mondo è certamente il frumento, principale fonte di energia

nell'alimentazione umana. Il frumento, come altri cereali destinati al consumo umano, può essere utilizzato sia nella forma integrale che in quella raffinata.

In particolare, nei consumatori di cereali integrali è stato osservato un più basso rischio di sviluppare il DM2 rispetto a quelli che consumano cereali raffinati. Per poter spiegare i meccanismi che sono alla base di tale osservazione bisogna innanzitutto comprendere a pieno ciò che succede durante il processo di raffinazione della cariosside, la cui struttura è riportata in Figura 1. Essa è formata da tre diversi strati:

- 1) la parte più esterna, è formata dal pericarpo, dallo spermoderma e dal perisperma; essa è conosciuta più comunemente come *crusca* e costituisce l'involucro esterno del chicco; tale strato è ricco di fibre, vitamine del gruppo B, fitonutrienti (flavonoidi, indoli), antiossidanti, sali minerali e contiene anche una piccola quantità di proteine;
- 2) la parte intermedia, la più importante ai fini alimentari, è costituita dall'endosperma. Essa a partire dalla periferia è composta dallo strato aleuronico, costituito da cellule monostratificate ricche di proteine ad elevato valore biologico, lipidi, vitamine, sali minerali ed enzimi; al centro è presente l'endosperma amilifero, conosciuto anche come mandorla farinosa o albume, con cellule contenenti granuli di amido e proteine di riserva che costituiscono una specie di cemento attorno ai granuli. Questa parte della cariosside è ricca di amido e proteine ma povera di micronutrienti;
- 3) la parte più interna è rappresentata dall'embrione o germe, separato dall'endosperma grazie alla presenza di un rivestimento esterno detto scutello. Essa è ricca di lipidi e proteine, di minerali (Fe, Zn), vitamine del gruppo B, fitosteroli, antiossidanti e vitamina E (Figura 1)⁽¹²⁾.

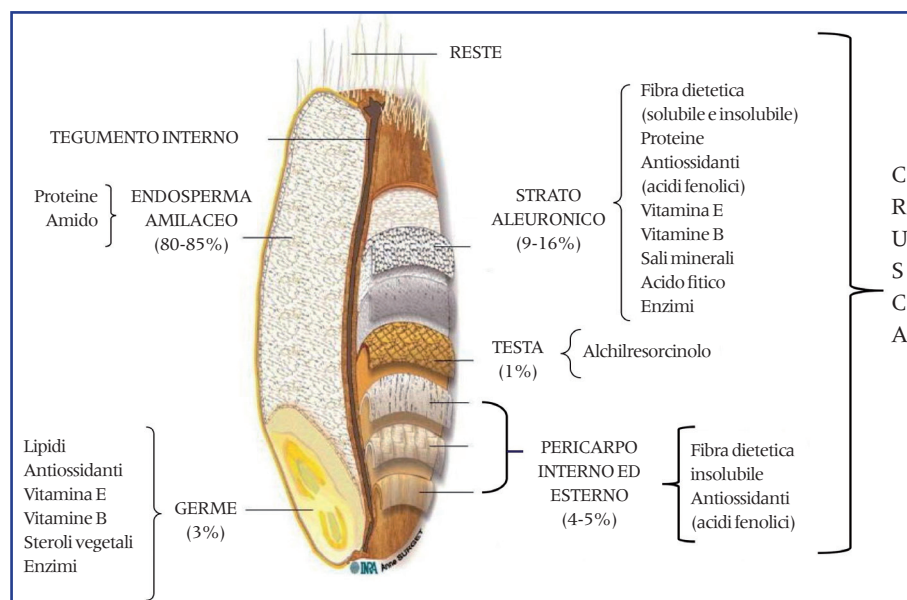


Figura 1. Struttura della cariosside di frumento.

Tabella 2. Possibili meccanismi d'azione di alcuni componenti funzionali dei cereali integrali.

Componenti	Antiossidante	Inibitore crescita tumori	Modulatori enzimi	Lipidi	Azione intestinale	Azione ormonale
Fibre			x	x	x	x
Oligosaccaridi			x	x	x	
Flavonoidi	x	x	x			
Fenoli	x	x	x			
Fitoestrogeni	x	x				x
Inibitori proteasi		x				
Saponine		x				
Selenio	x	x				
Tocoferoli	x		x			
Zinco	x					

Durante il processo di raffinazione, il cereale viene frantumato e privato della crusca e del germe per produrre la cosiddetta "farina di cereale raffinato". Qualora le componenti della crusca e del germe non vengano rimossi, la farina ottenuta è definita "farina di cereale integrale". Pertanto, il processo di raffinazione depaupera il cereale di molti nutrienti e costituenti biologicamente attivi quali fibre, oligosaccaridi, vitamine, minerali, fitosteroli, fitoestrogeni e polifenoli. Infatti, le farine di cereali raffinati contengono circa il 78% in meno di fibra totale ed oltre il 50% in meno di minerali e vitamine. Per quanto riguarda i polifenoli, la farina raffinata contiene il 91% in meno di acido ferulico, il 51% in meno di betaina e il 78% in meno di alkilresorcinolo⁽¹³⁾. Esistono evidenze sperimentali che dimostrano come i componenti rimossi dal processo di raffinazione siano in grado di regolare diverse funzioni dell'organismo (Tabella 2)^(12,13).

È noto, infatti, che la fibra vegetale modula alcuni enzimi digestivi, riduce l'assorbimento dei grassi e rallenta quella dei carboidrati con effetti positivi sia sul profilo lipidico che su quello glicidico. Essa, inoltre, migliora la peristalsi intestinale e stimola la crescita selettiva di una flora batterica colica che produce acidi grassi a corta catena (SCFA): acetato, propinato e butirato. Questi, agendo su diversi organi con meccanismi multipli, sono in grado di preservare la mucosa del colon, contrastare l'infiammazione subclinica e migliorare la sensibilità insulinica. Inoltre, gli SCFA prodotti dalla flora batterica influenzano i depositi di grasso corporeo inviando segnali di sazietà ai nuclei ipotalamici deputati alla regolazione del senso della fame e sazietà, e inibendo così l'introduzione del cibo. Questo meccanismo contribuisce, ad esempio, alla prevenzione del sovrappeso/obesità, un importante fattore di rischio di DM2 e MCV⁽¹⁴⁾.

I polifenoli, i flavonoidi, le vitamine e alcuni minerali quali selenio e zinco posseggono spiccate proprietà antiossidanti, chemio-preventive e infine di regolazione ormonale come nel caso dei fitoestrogeni (Tabella 2)⁽¹³⁾.

Pertanto, il più basso rischio di sviluppare il DM2 osservato nei consumatori di cereali integrali rispetto a quelli che consumano cereali raffinati dipende dalla capacità della fibra, dei polifenoli, dei fitoestrogeni, degli steroli e degli oligoelementi di migliorare la resistenza insulinica, il fattore patogenetico del DM2. Probabilmente tutti questi componenti agiscono con meccanismi differenti ma l'effetto è sinergico.

Tecnologie alimentari applicate ai cereali: vantaggi e svantaggi

Le evidenze scientifiche suggeriscono che il processo di raffinazione del frumento rappresenta un esempio di tecnologia alimentare svantaggiosa per la salute dell'uomo, di conseguenza esse hanno stimolato l'interesse dei ricercatori, sia in campo medico che nel settore delle tecnologie alimentari, ad investigare i meccanismi d'azione attraverso i quali il consumo di cereali integrali produce effetti benefici e a sviluppare tecniche innovative che, piuttosto, preservino quanto più possibile i componenti funzionali dei prodotti integrali.

Tale interesse ha portato alla realizzazione di un progetto europeo, HealthGrain, il cui scopo è stato quello di migliorare il valore nutrizionale e i benefici per la salute dei cereali integrali e di ottimizzarne l'uso nella dieta; a tale fine sono state studiate le qualità organolettiche degli alimenti a base di cereali e messe a punto nuove tecnologie per rendere possibile la produzione di alimenti che contengano le componenti dei cereali utili alla salute. Nell'ambito di tale progetto è stato, ad esempio, sviluppato un metodo di peeling della cariosside di frumento più soft rispetto a quello tradizionale. Questo peeling elimina solo lo strato più esterno del pericarpo per cui la farina integrale, così ottenuta, ha un contenuto maggiore rispetto a quella tradizionale del 37% in acido folico, del 59% in colina, del 43% in tocoli e dell'89% in alkilresorcinolo (dati non pubblicati). Questo è un tipico esempio di tecnologia che è in grado di preservare i componenti funzionali presenti naturalmente nei cereali.

Alimenti funzionali e loro target

Gli alimenti funzionali possono agire su diversi bersagli; il segmento più ampio del mercato dei prodotti funzionali in Europa, Giappone e Australia è sicuramente rappresentato da quelli diretti al miglioramento dell'ambiente intestinale, ma numerosi sono anche quelli che agiscono migliorando il metabolismo glicidico e quello lipidico.

Intestino

Appartengono a questa prima categoria i prebiotici, i probiotici e i simbiotici.

Il "**prebiotico**" è un componente o un ingrediente alimentare che è fermentato dalla flora batterica inte-

stinale ed è in grado di indurre la crescita selettiva di uno o più ceppi batterici con effetti positivi sulla salute dell'uomo. Il **"probiotico"** è un microrganismo vivo e vitale che, se ingerito in quantità sufficienti, ha effetti positivi sulla salute dell'uomo, mentre il **"simbiotico"** è costituito da una miscela di elementi prebiotici e probiotici, in cui viene migliorata la sopravvivenza e l'attecchimento nel tratto gastrointestinale dei microrganismi vivi ingeriti.

I **prebiotici** utilizzati nell'industria alimentare sono polimeri del fruttosio con legami 2-1 β glucosidici che non possono essere idrolizzati dagli enzimi digestivi dell'uomo e raggiungono, pertanto, indigeriti il colon dove sono fermentati dalla flora batterica intestinale ad acidi grassi a corta catena. I prebiotici in base al grado di polimerizzazione sono classificati in:

Frutto-oligosaccaridi (FOS), sono una classe di polimeri del fruttosio a corta catena – costituiti da una molecola di Glucosio e almeno 2 di fruttosio (GF_n) fino ad massimo di 4 molecole (DP-4) – e sono sintetizzati dal saccarosio;

Oligofruttosio (OFS), è un polimero del fruttosio (Fn) con un massimo di 10 unità ed è prodotto dall'idrolisi parziale dell' inulina;

Inulina, è un polimero a lunga catena (DP ≥ 10) che è ottenuto da diverse fonti vegetali mediante estrazione acquosa e non è sottoposto ad ulteriori processi (miscela di GF_n e Fn);

Inulina HP, è un polimero a lunga catena, ad alto peso molecolare, in cui i polimeri di fruttosio con DP < 10 unità sono stati rimossi (miscela di GF_n e Fn)⁽¹⁵⁾.

I FOS, l'OFS e l'inulina sono molecole altamente solubili in acqua, non viscosi, inodori, con un potere dolcificante pari al 30-50% rispetto al saccarosio; grazie a queste caratteristiche esse sono utilizzate in parziale sostituzione del saccarosio nell'industria alimentare, in particolare nei prodotti da forno. L'inulina HP è caratterizzata, invece, da una bassa solubilità in acqua per cui se miscelata all'acqua o al latte forma microcristalli che conferiscono un aspetto cremoso alla miscela; essa è, pertanto, utilizzata nell'industria alimentare in sostituzione dei grassi per la produzione di creme spalmabili a basso contenuto in grassi.

Esiste un'ampia evidenza scientifica che il consumo quotidiano di 10-20 g di prebiotici è in grado di indurre la crescita selettiva di bifido batteri e lattobacilli, di incrementare il volume delle feci, incrementare il numero di evacuazioni, produrre SCFA e di stimolare la sintesi di immunoglobuline. Grazie a questi meccanismi il consumo abituale di prebiotici regolarizza l'alvo, aumenta la resistenza dell'intestino alle infezioni da parte di batteri patogeni, aiuta a prevenire e curare le malattie infiammatorie dell'intestino e riduce il rischio di sviluppo del cancro del colon retto⁽¹⁶⁻¹⁹⁾. Ulteriori benefici del consumo di prebiotici sono: l'incremento dell'assorbimento di alcuni minerali (Ca, Mg, Zn, Fe) e l'aumento della sintesi di vitamina B⁽²⁰⁾. Meno chiari sono, invece,

i benefici del consumo abituale di prebiotici sulla sensibilità insulinica suggerita da alcuni studi d'intervento, ma non in tutti confermata. Le evidenze sperimentali su modelli animali suggeriscono che l'effetto benefico dei prebiotici sulla sensibilità insulinica e sul rischio di DM2 sia mediato in larga parte da un ridotto incremento ponderale. Questa ipotesi necessita di essere verificata con ulteriori studi d'intervento che siano adeguati per grandezza del campione e per durata dell'intervento. Al momento, il consumo di alimenti funzionali arricchiti e/o addizionati in prebiotici nel contesto di una dieta corretta può, comunque, essere raccomandato sia alla popolazione generale che ai pazienti affetti da diabete sulla base degli effetti positivi sull'intestino consistentemente dimostrati nei trial clinici.

Il **probiotico** è un microrganismo vivo e vitale, generalmente del gruppo dei batteri lattici. La selezione dei ceppi avviene in base alle seguenti caratteristiche: habitat nell'intestino umano; stabilità nei confronti della bile, degli acidi, degli enzimi e dell'ossigeno; capacità di adesione alla mucosa intestinale; capacità di colonizzare il tratto gastrointestinale umano; produzione di sostanze antimicrobiche ed infine dimostrata efficacia e sicurezza. Recentemente si è preso in considerazione, come ulteriore criterio di selezione, anche la capacità di fermentare oligosaccaridi e particolarmente FOS (prebiotici). Tale carattere può conferire un vantaggio competitivo nei confronti della popolazione microbica intestinale.

I probiotici vengono addizionati principalmente a yogurt, lattici fermentati e formaggi, ma sono allo studio altri alimenti arricchiti, quali gelati, prodotti spalmabili e a base di carne. Un aspetto di grande importanza degli alimenti funzionali a base di probiotici, alla luce della normativa relativa all'etichettatura e alle informazioni al consumatore, riguarda la capacità di sopravvivere ai processi tecnologici e in particolare alle fasi di preparazione e conservazione e al numero minimo di cellule probiotiche utili. In effetti la sopravvivenza ai processi tecnologici è stata fino ad ora presa in considerazione solo sporadicamente, anche se tale caratteristica costituisce il fattore limitante per la realizzazione di prodotti commerciali quali i formaggi e i lattici fermentati, per i quali è necessario stabilire e garantire un'appropriate shelf life, ossia un adeguato intervallo di tempo entro il quale si può garantire che le proprietà funzionali dichiarate non si riducano al di sotto di un livello di accettabilità predefinita.

A questo proposito non ci sono al momento informazioni esaurienti riguardanti il numero minimo di cellule probiotiche da ingerire per ottenere un effetto significativo sulle diverse categorie di consumatori. Tuttavia, pur nella grande variabilità, sia nella letteratura che nella pratica si fa riferimento a valori "raccomandati".

Pertanto, le problematiche tecnologiche legate a questi alimenti funzionali riguardano prevalentemente la salvaguardia della vitalità cellulare durante il processo produttivo e durante lo stoccaggio. Tra le tecnolo-

gie che sono state messe a punto per prolungare la vita delle cellule si può ricordare la **microincapsulazione in matrici protettive**^(21, 22).

Combinando insieme prebiotici e probiotici in un unico alimento si ottiene un **"alimento simbiotico"**, il cui beneficio atteso è quello di migliorare sia la sopravvivenza dei ceppi batterici nel passaggio per il tratto gastrointestinale superiore che l'attecchimento di tali microrganismi nel colon^(23, 24).

Il grado di evidenza scientifica che sta alla base dei claims attribuiti ai pro e prebiotici è variabile e probabilmente inferiore alle attese, in gran parte a causa di una mancanza di studi e di una scarsa definizione dei microrganismi e degli ingredienti impiegati nella sperimentazione clinica e biologica.

Alla luce delle recenti evidenze che suggeriscono che la flora batterica intestinale può essere coinvolta nello sviluppo dell'obesità e della sindrome metabolica, il mercato dei prodotti funzionali diretti al miglioramento dell'ambiente intestinale è destinato, comunque, a crescere. Infatti, alcuni studi hanno dimostrato che queste patologie sono associate ad alterazioni profonde del microbioma e l'induzione della sindrome metabolica attraverso trapianti di contenuto dell'intestino distale rafforza l'importanza della flora intestinale nella patogenesi di questa malattia. Tuttavia molte delle conoscenze in questo settore sono basate su studi in animali, pertanto, la loro rilevanza biologica richiede ulteriori studi da effettuare nell'uomo^(25, 26).

Metabolismo glicidico

Studi osservazionali hanno mostrato che l'indice glicemico (IG), indicatore dell'abilità dei carboidrati di incrementare la glicemia, è direttamente associato con il rischio di sviluppare DM2^(27, 28) e coronaropatia⁽²⁹⁾. Pertanto, gli alimenti a basso IG possono essere considerati come una classe di alimenti funzionali con effetti protettivi nei confronti sia del DM2 che della malattia coronarica.

Diversi fattori possono contribuire a ridurre l'IG degli alimenti ricchi in carboidrati, prima di tutto il contenuto in fibre viscosi e in prebiotici (inulina, FOS etc.), il tipo di amido (rapporto amilosio/amilopectina, Amido Resistente), la struttura fisica dell'alimento e il tipo di lievitazione⁽³⁰⁾.

L'avena è tra i cereali quello più ricco in β -glucano, una fibra solubile altamente viscosa, in grado di ridurre l'influenza dell'alimento sulla glicemia postprandiale con effetti benefici sul metabolismo glicidico. Questo effetto è legato ad alcune caratteristiche delle fibre solubili: tra queste la viscosità sicuramente riveste un ruolo rilevante in quanto, rallentando lo svuotamento gastrico, la digestione e l'assorbimento dei nutrienti nell'intestino, limita l'incremento glicemico postprandiale. È stato, infatti, dimostrato che l'arricchimento con frazioni di fibra d'avena di cereali della prima colazione, ottenuti per un processo di estrusione, è in grado di determinare nei pazienti diabetici tipo 2 una riduzione della risposta glicemica variabile dal 33 al 62%⁽³¹⁾.

L'aggiunta di β -glucano o altre fibre viscosi a prodotti alimentari è, pertanto, divenuta una pratica fre-

quente nell'industria alimentare poiché permette di allargare il ventaglio di alimenti a basso IG disponibili sul mercato. È da sottolineare, però, che gli alimenti particolarmente arricchiti in fibre non sono molto palatabili e che più la fibra è viscosa meno l'alimento è appetibile, pertanto, l'aggiunta di fibre viscosi non può oltrepassare una certa soglia.

Un altro modo per ridurre l'IG degli alimenti senza interferire con la palatabilità dell'alimento è la sostituzione parziale del glucosio con il fruttosio, che ha un IG di 29% rispetto al glucosio il cui IG è di 84%. Tuttavia, anche tale sostituzione va effettuata con moderazione in quanto il fruttosio, a dosi elevate, ha effetti negativi sul metabolismo dei lipidi, poiché incrementa sia la trigliceridemia che i livelli di colesterolo-LDL. L'utilizzo simultaneo dei due approcci precedentemente descritti, ovvero l'incremento della quantità di β -glucano (+3.6g/50g di CHO) e la sostituzione di 15g di saccarosio con 15 g di fruttosio, consente di ridurre l'IG di un alimento, che così passa dal 86% al 52%. L'entità di tale decremento, pari a circa il 40%, è clinicamente significativa⁽³²⁾.

Questo esempio indica come agendo sulle quantità di uno o più ingredienti si può realizzare un alimento funzionale con proprietà benefiche sul metabolismo glicidico ed insulinico e con una palatabilità tale da poter essere consumato nella dieta di tutti i giorni.

Un'altra strategia per ridurre l'IG degli alimenti consiste nell'utilizzare tecnologie in grado di modificare la digeribilità dell'amido, ad esempio quella adoperata per produrre il riso parboiled (Tabella 3). Questa tecnologia consiste nel sottoporre i chicchi di riso ad un trattamento con vapore ad alta pressione in grado di portare alla formazione di uno strato esterno di amido retrogradato, anche noto come amido resistente, in quanto capace appunto di resistere all'idrolisi da parte dell'amilasi dell'intestino umano. Tutto ciò si traduce in una diminuita abilità da parte dell'amido retrogradato di incrementare la glicemia; ne consegue, quindi, che il riso parboiled rispetto al riso sovrappunto ha un IG più basso. Nel caso della pasta, invece, l'IG è circa del 35-40% più basso di quello del pane bianco a causa del processo di estrusione che è applicato agli impasti. L'estrusione, infatti, è in grado di strutturare le proteine dell'impasto (gliadina) in un reticolo proteico insolubile in acqua nelle cui maglie è inglobato l'amido, reso, così, meno accessibile all'idrolisi da parte delle amilasi intestinali con conseguente rallentamento della digestione ed abbassamento dell'IG (Tabella 3).

L'importanza che la struttura fisica di un alimento ha nel determinare l'IG è ampiamente dimostrata da un nostro studio che ha valutato l'IG degli gnocchi di patate rispetto a quello del pane e di altri alimenti a base di farina di frumento lievitati, quali la pizza e il pane tostato. A parità di contenuto in carboidrati disponibili, in fibre, in amido resistente e viscosità, gli gnocchi di patate evocano una risposta glicemica del 30% più

Tabella 3. Esempi di processi tecnologici in grado di modificare la digeribilità dell'amido.

Alimento	Processo tecnologico
Riso parboiled	Trattamento con vapore ad alta pressione dei chicchi integrali con formazione di amido retrogradato o amido resistente all'idrolisi.
Spaghetti	L'estrusione dell'impasto è in grado di strutturare le proteine (gliadina) in un reticolo proteico insolubile in acqua, nel quale l'amido resta inglobato ed è reso meno accessibile all'idrolisi.
Pane a lievitazione acida	Utilizzo di starter quali <i>Lactobacillus plantarum</i> P1, <i>L. plantarum</i> DC400, <i>L. brevis</i> P2, etc. La fermentazione dei batteri lattici produce acidi organici (lattico e acetico) che abbassano il pH dell'impasto, incrementano la formazione di amido resistente e, parallelamente, rallentano l'idrolisi dell'amido.

bassa rispetto a quella del pane bianco, del pane tostato e della pizza. Il più basso IG degli gnocchi è attribuibile alla diversa struttura fisica dell'alimento. Infatti, alla microscopia elettronica il pane bianco e gli altri alimenti lievitati presentano una struttura ricca di vacuoli, in cui i granuli di amido sono circondati da bolle di gas e, quindi, facilmente accessibili dalle amilasi; al contrario, quella degli gnocchi è compatta, con i granuli di amido strettamente aggregati alle proteine e, quindi, meno accessibili agli enzimi amilolitici (Figura 2)⁽³³⁾.

Un altro processo in grado di ridurre l'IG è quello utilizzato per la produzione di pane a lievitazione acida, realizzata con starter quali *Lactobacillus plantarum* P1, *L. plantarum* DC400 e *L. brevis* P2 piuttosto che *Saccharomyces Cerevisiae*. In questo caso la fermentazione dei batteri lattici produce acidi organici (lattico e acetico) che ab-

bassano il pH dell'impasto e incrementano la formazione di amido resistente con conseguente riduzione dell'IG⁽³⁴⁾. Se, ad esempio, alla lievitazione a fermentazione acida si associa l'utilizzo di una farina arricchita in fibre viscosi, quale la fibra d'avena ricca in β -glucano, è possibile ottenere un pane con un IG ridotto del 25% rispetto a quello di un pane con lievitazione convenzionale e senza aggiunta di fibra viscosa. Infatti, l'aggiunta di β -glucano contribuisce con la viscosità a rallentare ulteriormente l'idrolisi dell'amido⁽³⁴⁾. Inoltre, sia le caratteristiche reologiche di questo tipo di pane quali volume, massa e struttura che le proprietà sensoriali, risultano quasi tutte superiori a quelle del pane convenzionale. Giacché nella maggior parte dei paesi europei il pane costituisce la principale fonte di carboidrati, l'inclusione nella dieta di un pane con IG più basso presenta indubbi vantaggi metabolici nell'ambito di una strategia di popolazione indirizzata alla prevenzione del DM2 e della MCV.

Nonostante numerose evidenze scientifiche supportino la capacità delle fibre viscosi di ridurre l'IG degli alimenti e quindi il rischio di sviluppo di malattie cronico-degenerative, l'FDA ha riconosciuto un **"Health Claim"** alle fibre di avena e di psyllium (FDA, 1997)⁽³⁵⁾ basandosi solo sulle loro dimostrate capacità di ridurre i livelli plasmatici di colesterolo, ma non per i benefici sulla glicemia. Pertanto, è di fondamentale interesse produrre ulteriori evidenze scientifiche che supportino l'importanza delle fibre viscosi nel migliorare non solo il metabolismo lipidico, ma anche quello glicidico ed insulinico, e che inducano l'industria ad investire in nuove biotecnologie per la produzione di alimenti funzionali a basso IG, con riconosciuti benefici per la salute dell'uomo, ed ampliare così la gamma di tali prodotti fruibili da parte dei consumatori.

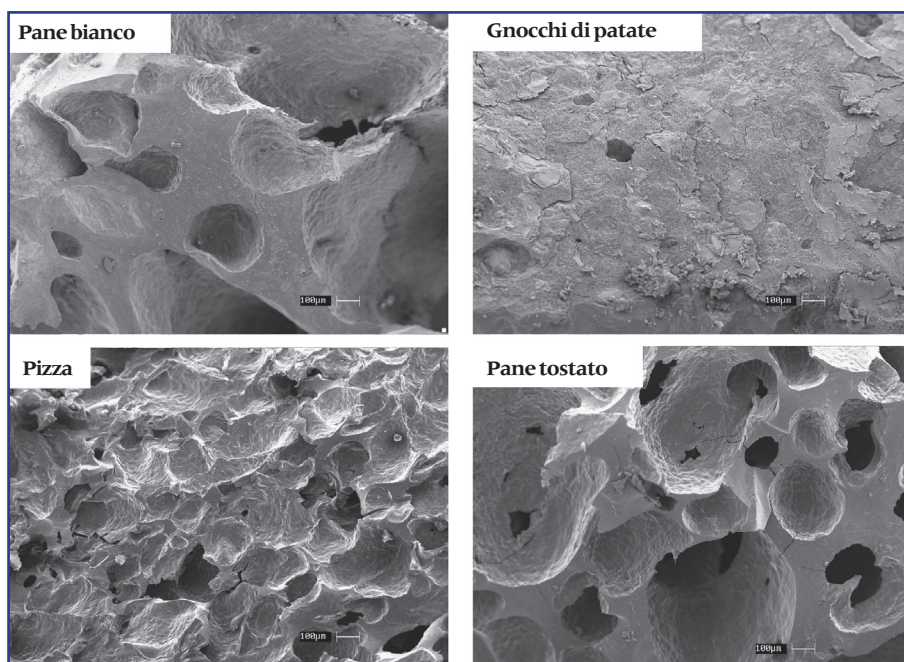


Figura 2. Microscopia elettronica: Struttura fisica di quattro alimenti con differente indice glicemico. (Giacco R., Br J Nutr 2001).

Metabolismo lipidico

È ormai largamente noto che la colesterolemia è direttamente associata al rischio di coronaropatia con una relazione di tipo lineare; non esiste, quindi, un cut-off al di sotto del quale un soggetto può considerarsi protetto dal rischio di sviluppare tale patologia. Infatti, il rischio di MCV, in un soggetto con una colesterolemia di 200 mg/dl, è di circa il 16% in più di chi ha livelli di colesterolo di 180 mg/dl e si raddoppia con una colesterolemia di 220 mg/dl. Inoltre, tale rischio aumenta in maniera esponenziale se ai livelli di colesterolo alti si associa anche il diabete. Questo spiega perché è importante tenere sotto controllo la colesterolemia nella popolazione generale e, in particolare, nel paziente diabetico che ha un rischio per MCV da 2 a 4 volte maggiore rispetto alla popolazione generale.

Nella pratica clinica, l'intervento farmacologico con le statine si è dimostrato efficace nel ridurre la colesterolemia e la mortalità cardiovascolare. Bisogna però considerare che il trattamento con statine ha anche svantaggi: 1) le statine hanno un costo per il SSN e vengono erogate in modo gratuito solo ai soggetti ad alto rischio per MCV; 2) sono farmaci e come tali, oltre ad avere effetti benefici, causano anche effetti collaterali indesiderati che ne controindicano l'uso in alcuni individui; 3) il trattamento con statine potrebbe essere insufficiente da solo a controllare la colesterolemia. Il National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel per il trattamento dell'ipercolesterolemia consiglia non solo di limitare il consumo di grassi saturi e di colesterolo introdotti con la dieta, ma anche di incrementare il consumo di fibre viscosi e fitosteroli per la loro capacità ipolipidemizzante. Oltre alle fibre viscosi (contenute nell'avena, orzo e psyllium) e ai fitosteroli, anche le proteine della soia e i nuts hanno un dimostrato effetto ipocolesterolemizzante⁽³⁶⁾. Nella letteratura scientifica è riportato che ciascuno di questi componenti riduce i livelli di colesterolo-LDL in un range che va dal 2% al 20% ma, nella pratica clinica, è verosimile che l'entità dell'effetto possa essere più bassa, pari al 3% - 7%. Tuttavia la presenza contemporanea di tutti questi componenti nella stessa dieta può rendere l'effetto ipocolesterolemizzante di gran lunga maggiore e clinicamente rilevante grazie ad un'azione sinergica. È stato stimato che si può raggiungere una riduzione in LDL-colesterolo di circa il 22.5% se si combinano nella stessa dieta il consumo di fibre viscosi, di fitosteroli (margarine fortificate), di proteine di soia (ad esempio latte di soia, tofu etc.) e nuts. Infatti, nonostante ci sia una certa variabilità nei risultati degli studi, si stima una riduzione in LDL-colesterolo del 5% per ciascuna di queste 4 componenti della dieta: a) 50-75g di avena o 2-3 cucchiaini di psyllium; b) 1-2g di fitosteroli sotto forma di 15-30g di margarina fortificata (è riportato che 2g di fitosteroli riducono del 10%-15% il col-LDL); c) 25g di proteine di soia nel latte di soia, negli analoghi della carne, e tofu; e d) 42g di una miscela di frutta secca con guscio o nocciole (crude o tostate)⁽³⁶⁾.

L'uso simultaneo di questi componenti funzionali è particolarmente interessante, perché in tal caso l'effetto ipocolesterolemizzante ottenuto è additivo, giacché ciascun

componente agisce con un meccanismo differente. Le fibre viscosi incrementano la perdita di bile, i fitosteroli riducono l'assorbimento del colesterolo alimentare, le proteine della soia tendono ad inibire la sintesi di colesterolo ed Apo B e i nuts agiscono attraverso una combinazione di questi meccanismi. L'efficacia di questo tipo di dieta sulla riduzione del colesterolo-LDL è equivalente a quella che si ottiene associando ad una dieta a basso contenuto in grassi (raccomandata dalla NCEP-ATPIII) il trattamento con 20 mg/die di lovastatina⁽³⁷⁾. È da sottolineare che l'effetto ipocolesterolemizzante di questo tipo di dieta a base di alimenti funzionali ha anche il vantaggio di ridurre le concentrazioni plasmatiche di Proteina C Reattiva (PCR), altro fattore di rischio cardiovascolare⁽³⁷⁾. Uno dei limiti di alcuni alimenti funzionali è, però, la scarsa palatabilità, che associata alla scarsa varietà, impedisce di raggiungere un'adesione ottimale alla dieta. Gli effetti collaterali indesiderati sono, invece, scarsi. Il maggiore volume dei prodotti ricchi in fibre può essere un problema, ma anche un vantaggio nel limitare l'intake energetico nei soggetti sovrappeso/obesi; in alcuni casi la flatulenza indotta dall'ingestione di questi alimenti ne limita il consumo e li rende meno appetibili.

In ogni caso, basandosi su queste evidenze la FDA ha esteso l'**Health Claim** di protezione cardiovascolare conferito alle fibre viscosi anche ai fitosteroli, alla soia e ai nuts. Tuttavia, altre autorità che hanno competenze in questo settore non hanno ancora formulato un'esplicita opinione sull'uso degli alimenti funzionali o sulle componenti degli alimenti con proprietà ipocolesterolemizzante.

Conclusioni

Gli alimenti funzionali consumati nel contesto di una dieta e di uno stile di vita salutare possono rappresentare un'opportunità in più per la prevenzione nella popolazione generale del DM2 e delle MCV e, nei soggetti con patologia conclamata, per il controllo delle alterazioni metaboliche ad esse associate. Tuttavia, prima di raccomandare l'utilizzo di questi alimenti è necessaria una loro valutazione nutrizionale che dimostri che il beneficio sulla salute o sulla riduzione del rischio di malattia derivante dal loro consumo sia clinicamente rilevante, ben tollerato e scevro da effetti collaterali indesiderati. Infatti, a fronte di un buon numero di alimenti funzionali presenti sul mercato, ad oggi solo pochi di essi hanno ottenuto il conferimento di un "Health Claim". Questo è dovuto al fatto che nella maggior parte dei casi mancano le evidenze scientifiche basate su studi d'intervento sull'uomo che giustifichino un "Health Claim", in altri casi, invece, le evidenze disponibili non sono consistenti con i claims proposti.

Pertanto, al fine di stimolare le autorità competenti a certificare l'Health Claim di un alimento, è di primaria importanza effettuare studi clinici ad hoc, controllati e randomizzati, che dimostrino in modo inequivocabile l'efficacia di un determinato componente alimentare nel migliorare una funzione biologica o prevenire una patologia.

D'altra parte, gli alimenti funzionali rappresentano

anche una sfida per l'industria alimentare che è chiamata ad implementare e/o sviluppare tecnologie innovative utili per la creazione di nuovi alimenti che, oltre ad avere proprietà salutistiche esaltate, abbiano anche proprietà organolettiche migliori così da poter essere consumati nella dieta abituale.

Infine, l'educazione al consumo di alimenti funzionali deve essere supportato da un'adeguata informazione in grado di sfatare pregiudizi nei confronti degli alimenti manipolati, solitamente percepiti negativamente dal consumatore rispetto a quelli naturali.

BIBLIOGRAFIA

- Thompson AK, Minihane AM, Williams CM. Trans fatty acids, insulin resistance and diabetes. *Eur J Clin Nutr.* 2011; 65(5): 553-64.
- Hofmann SM, Tschöp MH. Dietary sugars: a fat difference. *J Clin Invest.* 2009; 119(5): 1089-92.
- Priebe MG, van Binsbergen JJ, de Vos R, Vonk RJ. Whole grain foods for the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CD006061.
- Harris KA, Kris-Etherton PM. Effects of whole grains on coronary heart disease risk. *Curr Atheroscler Rep* 2010;12:368-76.
- Carter P, Gray LJ, Troughton J, Khunti K, Davies MJ. Fruit and vegetable intake and incidence of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010 18; 341:c4229.
- Salas-Salvadó J, Martínez-González MÁ, Bulló M, Ros E. The role of diet in the prevention of type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011; 21:B32-48.
- Ross S. Functional foods: The Food and Drug Administration perspective. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71: 1735S-1738S.
- Position of The American Dietetic Association: Functional foods. *J Am Diet Assoc.* 2009; 109: 735-746.
- Functional foods: Attitudinal research. International Food Information Council Web site. <http://www.ific.org/research/funcfoodsres02.cfm>. Accessed January 9, 2009.
- Institute of Food Technologists. Functional foods: Opportunities and challenges. Institute of Food Technologists Web site. http://members.ift.org/IFT/Research/IFTExpert_Reports/functionalfoods_report.htm. Accessed January 9, 2009.
- European Commission Concerted Action on Functional Food Science in Europe. Scientific concepts of functional foods in Europe. Consensus document. *Br J Nutr.* 1999; 81: S1-S27.
- Fardet A. New hypotheses for the health-protective mechanisms of whole-grain cereals: what is beyond fibre? *Nutr Res Rev.* 2010; 23(1): 65-134.
- Slavin JL, Martini MC, Jacobs DR Jr, Marquart L. Plausible mechanisms for the protectiveness of whole grains. *Am J Clin Nutr.* 1999; 70:459S-463S.
- Giacco R, Della Pepa G, Luongo D, Riccardi G. Whole grain intake in relation to body weight: From epidemiological evidence to clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011; 21(12): 901-8.
- Kelly G. Inulin-type prebiotics--a review: part 1. *Altern Med Rev.* 2008 Dec;13(4): 315-29.
- Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr.* 2010; 104:S1-63.
- Meyer D, Stasse-Wolthuis M. The bifidogenic effect of inulin and oligofructose and its consequences for gut health. *Eur J Clin Nutr.* 2009; 63(11): 1277-89.
- Looijer-van Langen MA, Dieleman LA. Prebiotics in chronic intestinal inflammation. *Inflamm Bowel Dis.* 2009; 15(3): 454-62.
- Lomax AR, Calder PC. Prebiotics, immune function, infection and inflammation: a review of the evidence. *Br J Nutr.* 2009;101(5):633-58.
- Scholz-Ahrens KE, Ade P, Marten B, Weber P, Timm W, Aqil Y, Glüer CC, Schrezenmeier J. Prebiotics, probiotics, and synbiotics affect mineral absorption, bone mineral content, and bone structure. *J Nutr.* 2007; 137: 838S-46S.
- Chen S, Zhao Q, Ferguson LR, Shu Q, Weir I, Garg S. Development of a novel probiotic delivery system based on microencapsulation with protectants. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2012, 93(4): 1447-1457.
- Nazzaro F, Orlando P, Fratianni F, Coppola R. Microencapsulation in food science and biotechnology. *Curr Opin Biotechnol.* 2012; 23(2): 182-6.
- de Vrese M, Schrezenmeier J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Adv Biochem Eng Biotechnol.* 2008; 111: 1-66.
- Kolida S, Gibson GR. Synbiotics in health and disease. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2011; 2: 373-93.
- Tilg H, Kaser A. Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. *J Clin Invest.* 2011; 21(6): 2126-32.
- Cani PD, Delzenne NM. The gut microbiome as therapeutic target. *Pharmacol Ther.* 2011; 30(2): 202-12.
- Salmerón J, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Wing AL, Willett WC. Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *JAMA.* 1997; 77(6): 472-7.
- Salmerón J, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Spiegelman D, Jenkins DJ, et al. Dietary fiber, glycemic load, and risk of NIDDM in men. *Diabetes Care.* 1997; 20(4): 545-50.
- Liu S, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB, Franz M, Sampson L, et al. A prospective study of dietary glycemic load, carbohydrate intake, and risk of coronary heart disease in US women. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71(6): 1455-61.
- Riccardi G, Clemente G, Giacco R. Glycemic index of local foods and diets: the Mediterranean experience. *Nutr Rev.* 2003; 1(5): S56-60.
- Tappy L, Gügölz E, Würsch P. Effects of breakfast cereals containing various amounts of beta-glucan fibers on plasma glucose and insulin responses in NIDDM subjects. *Diabetes Care.* 1996; 19(8): 831-4.
- Jenkins AL, Jenkins DJ, Zdravkovic U, Würsch P, Vuksan V. Depression of the glycemic index by high levels of beta-glucan fiber in two functional foods tested in type 2 diabetes. *Eur J Clin Nutr.* 2002; 56(7): 622-8.
- Giacco R, Brighenti F, Parillo M, Capuano M, Ciardullo AV, Riveccio A, et al. Characteristics of some wheat-based foods of the Italian diet in relation to their influence on postprandial glucose metabolism in patients with type 2 diabetes. *Br J Nutr.* 2001; 85(1): 33-40.
- De Angelis M, Rizzello CG, Alfonsi G, Arnault P, Cappelle S, Di Cagno R, Gobbetti M. Use of sourdough lactobacilli and oat fibre to decrease the glycaemic index of white wheat bread. *Br J Nutr.* 2007; 98(6): 1196-205.
- US Food and Drug Administration. FDA final rule for federal labelling: health claims: oats and coronary heart disease. *Fed Reg* 1997; 62: 3584-681.
- Jenkins DJ, Srichaikul K, Mirrahimi A, Chiavaroli L, Kendall CW. Functional foods to increase the efficacy of diet in lowering serum cholesterol. *Can J Cardiol.* 2011; 27(4): 397-400.
- Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, Faulkner DA, Wong JM, de Souza R, Emam A, et al. Effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods vs lovastatin on serum lipids and C-reactive protein. *JAMA.* 2003; 290(4): 502-10.