



Uttalelse fra Faggruppe for ernæring, dietetiske produkter, ny mat og allergi i Vitenskapskomiteen for mattrygghet

28.april 2005

Tilsetning av plantesteroler til margarin, melkedrikk og yoghurt – produkter fra Unilever Bestfoods AS som tidligere er vurdert av Scientific Committee on Food i EU

BAKGRUNN

Mattilsynet har bedt Vitenskapskomiteen for mattrygghet (VKM) om å foreta en vurdering av Becel pro.activ lettmargarin, Becel pro.activ melkedrikk og Becel pro.activ yoghurt fra Unilever Bestfoods AS tilsatt fytosteroler. Alle produktene er godkjent som ny mat i EU.

De ulike fytosterolene har en kjemisk struktur som ligner kolesterol. Fytosteroler reduserer opptak av kolesterol i tynntarmen samt øker utskillelsen av kolesterol til gallen. Redusert opptak av kolesterol i tarm og økt utskillelse av kolesterol til gallen fører til reduksjon i totalkolesterol og LDL-kolesterol i serum. Høyt LDL-kolesterol er en risikofaktor ved utvikling av hjerte- karsykdommer.

Hovedkilden til fytosterol i kosten er planteoljer og nøtter. Ved 5- α -hydrogenering av fytosteroler dannes mettede fytosteroler som for eksempel campestanol og sitostanol. Stanoler forekommer i liten grad naturlig i kosten.

TIDLIGERE VURDERINGER

Angjeldende produkter har vært vurdert av Scientific Committee on Food (SCF) i EU, jf *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 of β -carotene* (2002a). Tilsetning av fytosteroler til margarin har vært vurdert to ganger av SCF i *Opinion of the Scientific Committee of Food on a request for the safety assessment of the use of phytosterol esters in yellow fat spreads* (2000). EUs rapport fra 2000 ble vurdert i en uttalelse fra Statens næringsmiddeltilsyns vitenskapskomité med hensyn på identifisering av særnorske forhold. Det ble ikke fremhevet noen særnorske forhold.

SCF og European Food Safety Authority (EFSA) har i tillegg kommet med følgende rapporter som omhandler tilsetning av steroler til næringsmidler og bruken av disse:

Opinion of the Scientific Committee on Food on a report on Post Launch Monitoring of "yellow fat spreads with added phytosterol esters" (2002b), Opinion of the Scientific

Committee on Food on Applications for Approval of a Variety of Plant Sterol-Enriched Foods (2003a), Opinion of the Scientific Committee on Food on an application from ADM for approval of plant sterol-enriched foods (2003b), Opinion of the Scientific Committee on Food on an application from MultiBene for approval of plant-sterol enriched foods (2003c) and 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).

VKM har som praksis å ikke foreta vurderinger av saker som nylig har vært behandlet i SCF eller EFSA, utover å vurdere eventuelle nye forhold som f eks nye studier, eventuelle særnorske forhold og inntaksberegninger basert på norske kostholdsdata.

Faggruppen har derfor undersøkt om det er utført eller publisert nyere studier som har relevans. Nasjonale kostholdsdata er vurdert, og det er også vurdert om det er særnorske forhold som tilsier at det er grunnlag for å trekke andre konklusjoner enn de som er beskrevet i rapportene fra EU.

Studiene som er vurdert i tillegg til rapportene fra EU er gitt i vedlagte referanseliste.

Denne uttalelsen må sees som et tillegg til EUs rapporter om tilsetning av fytosteroler til næringsmidler, med særlig vekt på *General view of the Scientific Committee on Food on the long-term effects of the intake of elevated levels of phyto-sterols from multiple dietary sources, with particular attention to the effects of β -carotene* (2002a).

OPPDRAK FRA MATTILSYNET

Mattilsynet ber VKM om å foreta en helserisikovurdering av margarin, melkedrikker og yoghurt tilsatt fytosterolestere.

VURDERING

Produktenes sammensetning, sterolprofil, renhet og produksjonsprosess er ikke vurdert ettersom produktene tidligere er vurdert av SCF og godkjent i EU.

INNTAK AV FYTOSTEROLER

Alle de tre angjeldende produktene er tilsatt 0,75 g plantesteroler per ”porsjon”. En ”porsjon” margarin tilsvarer 10 g, en porsjon melkedrikk tilsvarer 250 ml, og en porsjon yoghurt er 125 g. Det anbefales å innta 3 porsjoner daglig, altså et inntak som representerer 2,25 g plantesteroler per dag.

Faggruppen støtter EUs tidligere vurderinger om at det totale inntaket av fytosteroler/stanoler ikke bør overstige 3 g/dag.

I henhold til beregninger fra nasjonale kostholdsdata (NORKOST), er det gjennomsnittlige inntaket blant brukere av lettmargin 26 g /dag, og 60 g/dag for 95 persentilen for aldersgruppen. Dette ville dersom all lettmargin var tilsatt angjeldende mengde fytosteroler representere et inntak på ca 2 g fytosteroler per dag for gjennomsnittet, og for 95 persentilen ca 4 g/dag.

Dersom all lettmeik/skummet melk blir tilsatt 0,3 g plantesteroler per 100 g vare, vil det blant brukere av lettmeik/skummet melk representere et inntak på 1,1 g steroler per dag for gjennomsnittet og 2,9 g/dag for 95 persentilen.

Dersom all yoghurt blir tilsatt 0,6 g plantersteroler per 100 g vare, vil det blant brukere av yoghurt representere ett inntak på 0,3 g steroler per dag for gjennomsnittet og 1,0 g/dag for 95 persentilen.

Tabell 1 viser estimert daglig inntak av fytosteroler fra margarin, lettmeik/skummet melk og yoghurt blant brukere av de respektive matvarene dersom alle produktene var tilsatt fytosteroler i den ansøkte mengden, og en summering av inntaket fra alle tre kildene (worst case).

Tabell 1. Estimert daglig inntak av fytosteroler (g/dag) fra henholdsvis, margarin, melk, yoghurt og sum (worst case)

	Norkost 1997	
	Snitt	95 persentil
Margarin	2	4,1
Skummet melk og lettmeik	1,1	2,9
Yoghurt	0,3	1,0
Sum	3,4	8,0

De estimerte tallene viser at det er en reell risiko for at enkelte vil få et høyt inntak av fytosteroler, og i alle fall høyere enn 3 g/dag. Risikoen for at enkelte får et for høyt inntak øker med antallet matvaregrupper som tilsettes fytosterol. Som det framgår av tallene, vil 95 persentilen av lettmarginbrukere ha et inntak langt over 3 g/dag bare fra lettmargin.

BETAKAROTEN OG FETTLØSELIGE VITAMINER

I henhold til EUs rapporter om tilsetning av fytosteroler til næringsmidler er den største risiko knyttet til inntak av fytosteroler en redusert konsentrasjon av β -karoten i blod. Denne problemstillingen synes godt belyst i EUs vurderinger, og er derfor ikke nærmere diskutert i denne risikovurderingen.

I henhold til studien Norbagen (2002); *Consumption of vegetables, potatoes, fruit, bread and fish in the Nordic and Baltic countries*, er det gjennomsnittlige inntaket (frekvens per dag) av frukt, bær, grønnsaker og potet 2.9 i Finland, 3.1 i Sverige, og henholdsvis 2.4 og 2.5 i Danmark og Norge. Dette viser a Norge ligger lavere enn både Finland og Sverige i inntak av frukt og grønnsaker. Det finnes imidlertid ikke god dokumentasjon for om det lave inntaket i Norge reflekteres i et lavt serumnivå av karotenoider i den norske befolkning sammenlignet med øvrige land.

Faggruppen vil bemerke at det erfaringsmessig er vanskelig å få folk til å øke inntaket av frukt og grønnsaker, og at å merke produkter tilsatt fytosterol med at inntaket av frukt og grønnsaker må økes ikke vil kunne ventes å løse problemet med redusert konsentrasjon av β -karoten i blod. Inntaket av frukt og grønnsaker hos brukergruppen bør overvåkes.

RISIKOGRUPPER

Aktuelle risikogrupper er personer med økt behov for vitamin A, (for eksempel gravide og ammende), spedbarn og pasienter som tar kolesterolsenkende medisiner. Aktuelle risikogrupper synes godt belyst i EUs vurderinger, og er derfor ikke nærmere diskutert i denne uttalelsen.

SÆRNORSKE FORHOLD

Det er ikke karakterisert forhold som kan betegnes som særnorske utover det at man i Norge har et lavt inntak av frukt og grønnsaker.

NYE STUDIER

- **PLANTESTEROLER – KAN DE OGSÅ VÆRE EN RISIKOFAKTOR FOR CHD?**

Sitosterolemia (phytosterolemia) kjennetegnes ved forhøyete plasma og vevs nivåer av plantesteroler, hyperkolesterolemia og prematur koronar hjertesykdom (CHD), ofte med fatalt hjerteinfarkt. Sitosterolemia skyldes en defekt i ATP-binding cassette (ABC) co-transporters G5 og G8 gene locus. Disse ”pumpene” er lokalisert apikalt i enterocytene (pumper intracellulære uforestrede steroler tilbake til tarmlumen) og i leveren (sitter i caniculi membranen og pumper steroler til gallen). Defekte ”pumper” leder til økt intestinal absorpsjon og en redusert utskillelse av steroler (både plante- og kolesterol) via gallen. Økt risiko for CHD ses også hos personer med sitosterolemia på tross av normale kolesterolverdier, noe som har ledet til spekulasjoner om at høye nivåer av plantesteroler i serum i seg selv utgjør en risikofaktor for CHD. Dette har vært utgangspunktet for en kritisk gjennomgang av temaet i en relativt nylig publisert artikkel fra Sudhop og Bergmann (august 2004), for øvrig den samme forskergruppen som i 2002 bidro til å rette søkelyset på plantesteroler som en egen risikofaktor for CHD. Deres hovedkonklusjon er at det ikke finnes nok holdepunkter til å konkludere at et forhøyet nivå av plantesteroler i plasma isolert sett er en egen risikofaktor for CHD. Dette er også hovedkonklusjonen i en artikkel fra desember i fjor (Wilund et al., 2004) hvor dette er studert i normale og sitosterolemiske mus i syv måneder samt hos 2542 individer i aldersgruppen 30-67 år. I den humane studien ble det funnet at kolesterol, men ikke sitosterol og campesterol var assosiert til CHD. EFSA skal vurdere studiene til Miettinen et al. (1999) og Sudhop et al. (2002), og om det finnes grunnlag for (i disse to studiene) å foreta endringer i tidligere konklusjoner, og da særlig i rapporten fra SCF (2002a). Uttalelse fra EFSA forventes å foreligge i løpet av april 2005.

Et høyt nivå av plantesteroler i plasma synes å være en indikator på redusert ABCG5 og/eller ABCG8 transport aktivitet, noe som leder til økt opptak av steroler i tarm samtidig som utskillelsen til galle er redusert. Plantesteroler kan være en indikator på et hyperaktivt (kole)sterol opptak og kan være knyttet til en lav *de novo* kolesterol syntese. Dette er interessant med tanke på familiær hyperkolesterolemi (FH) som kjent er forbundet med økt *de novo* kolesterol syntese. Individer med FH kjennetegnes også ved høye nivåer av plantesteroler (dette kan og være linket til endring i ABCG5 og/eller ABCG8). FH behandles med statiner som reduserer syntesen av kolesterol og senker serum kolesterol, men øker serum nivået av plantesteroler. Det er også vist at bruk av mat beriket med plantesteroler til FH individer kan øke serum plantesterol med 35-65% (igjen kanskje knyttet til ABCG5 og/eller ABCG8). FH ser ut til også å inkludere grader av økt *de novo* kolesterol syntese og redusert ABCG5 og/eller ABCG8 aktivitet (eller kanskje en kombinasjon).

- **PLANTESTEROL HAR FORSKJELLIG VIRKNING FRA PLANTESTANOL?**

Både plantesteroler og plantestanoler kan redusere serumkolesterol, men plantestanoler hemmer absorpsjonen også av plantesteroler, noe som senker plantesterol/kolesterol ratio. I en ny artikkel (Ketomäki et al 2005) anbefales nettopp bruk av plantestanoler siden disse reduserer serum LDL kolesterol og plantesteroler, noe som kanskje er ekstra viktig for individer med økt risiko for CHD samt som står på behandling med statiner.

GENERELLE KOMMENTARER FRA FAGGRUPPEN

- **BEHOV FOR BEDRE KUNNSKAP**

Til tross for at det synes godt dokumentert at fytosteroler har en kolesterolreducerende effekt på kort sikt, er det mange aspekter ved sammenhengen mellom inntak av steroler og helse eller ulike sykdommer som det er behov for mer kunnskap om. Nedenfor nevnes enkelte områder som det er mangelfull kunnskap på:

- Kolesterolsenkende langtidseffekt av steroler/ stanoler (utover 1 år).
- Sammenheng mellom tilsetning av plantesteroler i næringsmidler og redusert forekomst av hjerte- karsykdommer.
- Sammenhengen mellom inntak av steroler/stanoler og serumsterol/stanol hos ulike befolkningsgrupper – dose respons.
- Sammenheng mellom serumsterol/stanol og utvikling av hjerte-karsykdommer.
- Langtidsstudier som bekrefter at det ikke er en sammenheng mellom serumsterol/stanol og ulike typer kreft.

- **NY MAT - EN UOVERSIKTELG UTVIKLING?**

Faggruppen for ernæring, dietetiske produkter, ny mat og allergi oppfatter det som problematisk at et økende antall næringsmidler tilsettes biologisk aktive komponenter med legemiddellignende funksjoner. Til tross for at korttids toksikologiske dyrestudier ikke viser økt risiko ved økt inntak, er det mange aspekter ved tilsetningen som ikke er belyst i dokumentasjonen som følger med søknader om såkalt ny mat. Det tar lang tid å sannsynliggjøre og bekrefte årsakssammenhenger mellom komponenter i kosten og for eksempel hjerte-karsykdommer og ulike former for kreft. Sammenheng mellom vanlig kosthold og helse er meget kompleks, og med mange ukjente faktorer. Det representerer etter faggruppens skjønn en risiko i seg selv at det introduseres ytterligere nye usikkerhetsfaktorer.

Det er også viktig at innholdet i matvarene, og da særlig basismatvarene, ikke forandres på en slik måte at det ødelegger folks oppfatning av hva som er sunn og usunn mat.

KONKLUSJON

Faggruppen støtter SCFs helserisikovurderinger av tilsetning av fytosteroler i matvarer/drikker.

Faggruppen støtter videre SCFs tidligere vurderinger om at det totale inntaket av fytosteroler/stanoler ikke bør overstige 3 g/dag. Estimerte beregninger fra NORKOST viser at det vil kunne medføre et høyere inntak enn 3 g/dag for gjennomsnittet dersom all lettmargin, skummet melk/lettmelk og yoghurt var tilsatt angjeldende mengde fytosteroler. For 95 persentilen vil angjeldende tilsetning kunne medføre et høyere inntak enn 3 g/dag bare ved lettmargin alene. Worst case-estimat viser et mulig inntak på opptil 8 g/dag for 95 persentilen av brukere av lettmargin, skummet melk/lettmelk og yoghurt samlet dersom alle

produkter var tilsatt angjeldende mengde fytosteroler. Et økende antall ulike produkter med tilsetning av fytosteroler gir økt risiko for et inntak som overstiger 3 g/dag.

REFERANSER

- SCF (Scientific Committee on Food) (2000). Opinion of the Scientific Committee of Food on a request for the safety assessment of the use of phytosterol esters in yellow fat spreads. Opinion adopted by SCF on 6 April 2000
- SCF (Scientific Committee on Food) (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 of β -carotene Opinion adopted by SCF on 26 September 2002
- SCF (Scientific Committee on Food) (2002b). Opinion of the Scientific Committee on Food on a report on Post Launch Monitoring of "yellow fat spreads with added phytosterol esters". Opinion adopted by SCF on 26 September 2002.
- SCF (Scientific Committee on Food) (2003a). Opinion of the Scientific Committee on Food on Applications for Approval of a Variety of Plant Sterol-Enriched Foods. Opinion adopted by SCF on 5 March 2003.
- SCF (Scientific Committee on Food) (2003b). Opinion of the Scientific Committee on Food on an application from ADM for approval of plant sterol-enriched foods. Opinion adopted by SCF on 4 April 2003.
- SCF (Scientific Committee on Food) (2003c). Opinion of the Scientific Committee on Food on an application from MultiBene for approval of plant-sterol enriched foods. Opinion adopted by SCF on 4 April 2003.
- EFSA (European Food Safety Authority) 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). Opinion adopted by the panel on 25 November 2003.
- The Norbagreen 2002 study- consumption of vegetables, potatoes, fruit, bread and fish in the Nordic and Baltic countries. TemaNord 2003:556. Nordic Council of Ministers.
- De Jong A, Plat J, Mensink RP (2003) Metabolic effects of plant sterols and stanols. *J Nutr Biochem* 14: 362-369.
- Katan MB, Grundy SM, Jones P, Law M, Miettinen TA, Paoletti R (2003) Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc* 78: 965-978.
- Ketomäki AM, Gylling H, Antikainen M, Simes MA, Miettinen TA (2003) Red cell and plasma plant sterols are related during consumption of plant stanol and sterol ester spreads in children with hypercholesterolemia. *J Pediatr* 142: 524-531.
- Ketomäki A, Gylling H, Miettinen TA (2004) Removal of intravenous Intralipid in patients with familial hypercholesterolemia during inhibition of cholesterol absorption and synthesis. *Clin Chim Acta* 344: 83-93.
- Ketomäki A, Gylling H, Miettinen TA (2004) Effects of plant stanol and sterol esters on serum phytosterols in a family with familial hypercholesterolemia including a homozygous subject. *J Lab Clin Med* 143: 255-262.

- Ketomäki A, Gylling H, Miettinen TA (2005) Non-cholesterol sterols in serum, lipoproteins, and red cells in statin-treated FH subjects off and on plant stanol and sterol ester spreads. *Clin Chim Acta* 353: 75-86.
- Miettinen TA, Strandberg TE, Gylling H (2000) Noncholesterol sterols and cholesterol lowering by long-term simvastatin treatment in coronary patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20: 1340-1346.
- Miettinen TA, Gylling H (2003) Non-nutritive bioactive constituents of plants: phytosterols. *Int J Vitam Nutr Res* 73: 127-134.
- Miettinen TA, Gylling H, Lindbohm N, Miettinen TE, Rajaratnam RA, Relas H (2003) Serum noncholesterol sterols during inhibition of cholesterol synthesis by statins. *J Lab Clin Med* 141: 131-137.
- Miettinen TA, Gylling H (2004) Plant stanol and sterol esters in prevention of cardiovascular disease. *Ann Med* 36: 126-134.
- Naumann E, Plat J, Mensink RP (2003) Changes in serum concentrations of noncholesterol sterols and lipoproteins in healthy subjects do not depend on the ratio of plant sterols to stanols in the diet. *J Nutr* 133: 2741-2747.
- Noakes M, Clifton PM, Doornbos AEM, Trautwein EA (2004) Plant sterol ester-enriched milk and yoghurt effectively reduce serum cholesterol in modestly hypercholesterolemic subjects. *Eur J Nutr* (PubMed, Epub ahead of print).
- O'Neill, Brynes A, Mandeno R, Rendell N, Taylor G, Seed M, Thompson GR (2004) Comparison of the effects of dietary plant sterol and stanol esters on lipid metabolism. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 14: 133-142.
- Ratnayake WMN, Plouffe L, L'Abbé MR, Trick K, Mueller R, Hayward S (2003) Comparative health effects of margarines fortified with plant sterols and stanols on a rat model for hemorrhagic stroke. *Lipids* 38: 1237-1247.
- Sudhop T, Gottwald BM, von Bergmann K (2002) Serum plant sterols as a potential risk factor for coronary heart disease. *Metabolism* 51: 1519-1521.
- Sudhop T, von Bergmann K (2004) Sitosterolemia – a rare disease: Are elevated plant sterols an additional risk factor? *Z Kardiol* 93: 921-923.
- Vuorio AF, Gylling H, Turtola H, Kontula K, Ketonen P, Miettinen TA (2000) Stanol ester margarine alone and with simvastatin lowers serum cholesterol in families with familial hypercholesterolemia caused by the FH-Northe Karelia Mutation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20: 500-506.
- Wilund KR, Yu L, Xu F, Vega GL, Grundy SM, Cohen JC, Hobbs HH (2004) No association between plasma levels of plant sterols and atherosclerosis in mice and men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24: 2326-2332.

VURDERT AV

Faggruppe for ernæring, dietetiske produkter, ny mat og allergi: Lene Frost Andersen, Livar Frøyland, Ragnhild Halvorsen, Margaretha Haugen, Kåre Julshamn, Martinus Løvik (leder), Helle Margrete Meltzer, Judith Narvhus og Jan Erik Paulsen

Koordinator fra sekretariatet: Bente Mangschou