

Ruolo di dieta e alimenti funzionali nel controllo della colesterolemia

Michele Sculati¹, Gerardo Medea²

¹ Medico, Specialista in Scienza dell'Alimentazione, dottore di ricerca in Sanità Pubblica; ² Responsabile nazionale SIMG Area Metabolismo-Nutrizione, Macroarea della Prevenzione; Giunta Esecutiva Nazionale SIMG

Riassunto

Il miglioramento della *compliance* ai cambiamenti terapeutici dello stile di vita rappresenta una delle sfide più rilevanti della Medicina Generale, questo anche nell'ambito della gestione delle dislipidemie, dove la dieta rappresenta un modulatore significativo dei lipidi ematici. In pazienti complianti è possibile raggiungere una riduzione del 20-30% del colesterolo LDL attraverso specifici interventi quali, in ordine di efficacia: assunzione di steroli vegetali, riduzione dei grassi saturi e sostituzione con mono- e poli-insaturi, perdita di peso, aumento dell'assunzione di fibre e il contenimento dell'assunzione di colesterolo.

Introduzione

La gestione delle dislipidemie è al terzo posto nella classifica delle patologie che generano il maggior numero di contatti per il medico di medicina generale (MMG), superata solo da ipertensione e diabete¹. Il carico di lavoro ambulatoriale riguarda sia la valutazione della dislipidemia stessa, che la stima complessiva del rischio cardiovascolare (CV) e la proposta terapeutica. In un approccio a step si è portati a dare una progressività in termini terapeutici che inizia con i cambiamenti dello stile di vita, tra cui dieta e attività fisica, poi si considerano alimenti funzionali o integratori e, in seguito, la terapia farmacologica. Questo approccio schematico può essere utile nella gestione degli interventi proposti, a patto che si ricordi quanto i cambiamenti dello stile di vita rimangano utili anche in pazienti in terapia farmacologica, in quanto efficaci nell'ottimizzarne l'efficacia preventiva. Al contrario, frequentemente, il paziente

in terapia farmacologica si affida al farmaco per la gestione della dislipidemia perdendo parte della motivazione per affrontare dieta e attività fisica. I cambiamenti dello stile di vita dovrebbero rappresentare la base comune di qualsiasi intervento preventivo nel paziente dislipidemico; questo concetto viene ben raffigurato nello schema proposto dalla *Nutrition Foundation of Italy* (Fig. 1), condiviso con le più importanti società scientifiche italiane, sul tema del controllo della colesterolemia attraverso alimenti funzionali e integratori². Un tema dibattuto è quanto sia possibile ridurre il colesterolo attraverso dieta, attività fisica e specifici interventi nutrizionali che si avvalgano anche di alimenti funzionali. Il motivo del dibattito probabilmente sta anche nell'esperienza clinica quotidiana in cui si osservano risultati insoddisfacenti; è dunque utile soffermarsi ad analizzare l'efficacia e quali siano i problemi che possono ridurla. L'effetto cumulativo potenziale sulla riduzione della colesterolemia LDL attraverso

i cambiamenti terapeutici dello stile di vita risulta essere del 20-30% secondo quanto pubblicato dal *National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute*³ e dal *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III)⁴ (Tab. I). La fisiologia del metabolismo del colesterolo motiva il fatto che tale stima cumulativa non corrisponda alla somma matematica dell'efficacia dei singoli interventi, che altrimenti risulterebbe maggiore. In molti *clinical trials*, e conseguentemente in revisioni della letteratura, si osservano livelli di efficacia minori⁵; il motivo è principalmente dovuto a problemi di *compliance* normalmente incontrati in questo tipo di studi.

Compliance ai cambiamenti terapeutici dello stile di vita

La *compliance* ai suggerimenti che riguardano i cambiamenti dello stile di vita è notoriamente bassa, sia per aspetti sempli-

Conflitto di interessi

Michele Sculati dichiara di aver ricevuto finanziamenti o di aver in atto contratti o altre forme di finanziamento con Galbusera, Danone, Beretta, Barilla, Assitol. Gerardo Medea dichiara di aver ricevuto finanziamenti o di aver in atto contratti o altre forme di finanziamento con Astra, Sanofi, Grünenthal.

How to cite this article: Sculati M, Medea G. Ruolo di dieta e alimenti funzionali nel controllo della colesterolemia. Rivista Società SIMG 2020;27(1):36-41.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie

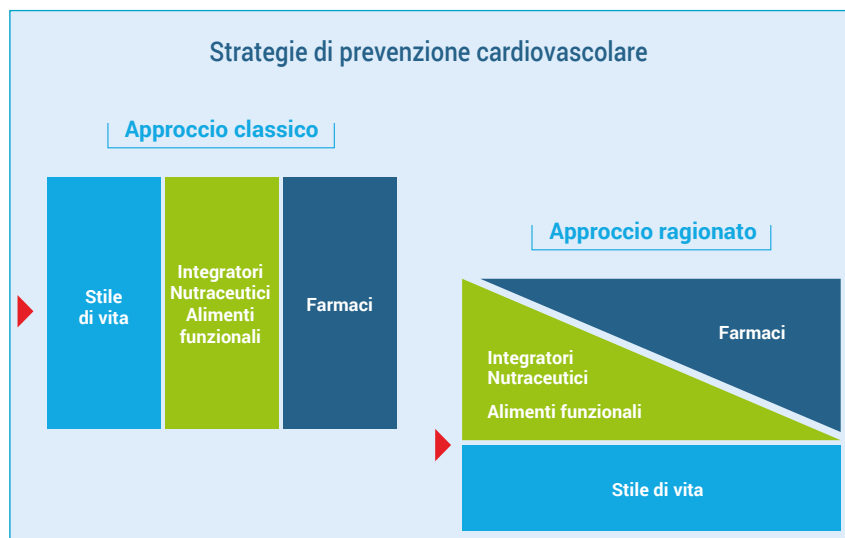


OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

FIGURA 1.

Strategie di prevenzione CV (da Nutraceutici, integratori e alimenti funzionali nel controllo della colesterolemia. Una guida per il medico. Position Paper Intersocietario. Andrea Poli, Carlo M. Barbagallo, Arrigo F.G. Cicero, Alberto Corsini, Enzo Manzato, Bruno Trimarco, Franco Bernini, Francesco Visioli, Alfio Bianchi, Giuseppe Canzone, Claudio Crescini, Saula de Kreutzenberg, Nicola Ferrara, Marco Gambacciani, Andrea Ghiselli, Carla Lubrano, Giuseppe Marelli, Walter Marrocco, Vincenzo Montemurro, Damiano Parretti, Roberto Pedretti, Francesco Perticone, Roberto Stella e Franca Marangoni, Nutrition Foundation of Italy (NFI), 2018) ².



ci quanto l'inzuppato o meno un biscotto, che per aspetti più complessi, come organizzarsi per fare attività fisica. L'esempio del biscotto è relativo alla masticazione, rilevante nella genesi della sensazione di sazietà e dunque nella regolazione dell'omeostasi energetica ⁶, a sua volta in grado di influenzare la colesterolemia. Un alimento croccante da masticare come un biscotto può diventare morbido o inconsistente se

inzuppato, per questo motivo è suggeribile evitare o limitare l'inzuppo in modo che il biscotto venga masticato. Si cita l'esempio del biscotto in quanto emblematico: anche una modifica così apparentemente semplice dello stile di vita può risultare difficile da mantenere nel medio lungo tempo quando la persona ha consolidato un'abitudine. È normale incontrare difficoltà nei cambiamenti dello stile di vita, informare il paziente

TABELLA 1.

Riduzione stimata e cumulativa del colesterolo LDL raggiungibile attraverso modifiche dietetiche (da ATP III Final Report, mod.) ⁴.

Componente dietetica	Obiettivo dietetico	Riduzione stimata di LDL
Grassi saturi	< 7% delle calorie	8-10%
Colesterolo dietetico	< 200 mg/die	3-5%
Riduzione del peso	Perdita di 5 kg	5-8 %
Ulteriori opzioni per la riduzione LDL		
Fibre viscosi (ex beta-glucani, pectine)	5-10 g/die	3-5%
Steroli/stanoli vegetali	2 g/die	6-15%
Stima cumulativa		20-30%

sulla ragione del suggerimento aumenta la motivazione al cambiamento, per questo è necessario un po' di tempo dedicato alla spiegazione delle ragioni alla base dei suggerimenti, eventualmente con materiali dedicati di supporto. Se la *compliance* ai cambiamenti dello stile di vita è bassa, non dimentichiamo che anche l'aderenza alla terapia farmacologica è un problema evidenziato proprio da SIMG attraverso il sistema Health Search: solo il 61% dei pazienti analizzati in una specifica coorte risultava essere aderente alla terapia ipolipemizzante dopo 3 mesi, tale quota scendeva al 55,1% dopo 6 mesi ⁷. Questo dato ricorda la difficoltà della motivazione alla terapia, ma non ha mai fatto dubitare in merito all'efficacia della terapia farmacologica; al pari non ha senso dubitare dell'efficacia potenziale dei cambiamenti dello stile di vita sulla colesterolemia: il problema è solamente relativo alla *compliance*. Smettere di prescrivere e motivare il paziente a tali cambiamenti non ha senso perché essi sono utili qualsiasi sia il livello di rischio CV del paziente dislipidico e sarebbe come smettere di prescrivere un farmaco a un paziente che ne ha bisogno. Essendo la base dell'intervento terapeutico nei pazienti dislipidici, anche il paziente a medio o alto rischio CV va motivato ad abbinare alla terapia farmacologica gli elementi riassunti in Tabella II, in modo da ottenere una sinergia tra farmacoterapia e cambiamenti terapeutici dello stile di vita.

Ruolo di specifici nutrienti nel controllo della colesterolemia: gli steroli vegetali

L'assunzione di una dieta ricca di steroli vegetali, anche attraverso specifici alimenti funzionali, si è dimostrata particolarmente efficace nel controllare la colesterolemia con riduzioni percentuali pubblicate in diversi studi clinici che vanno dal 6 ⁸ fino a un massimo del 20% ⁹. Gli steroli vegetali agiscono sia legandosi al colesterolo nell'intestino e aumentandone l'escrezione con le feci, sia attraverso un'aumentata espressione epatica dei recettori per le LDL che ne aumentano l'*uptake* epatico, riducendone la concentrazione plasmatica ¹⁰. I fitosteroli introdotti con gli alimenti

TABELLA II.

Riassunto degli interventi nutrizionali proposti e possibili suggerimenti ambulatoriali.

Intervento nutrizionale	Possibili suggerimenti pratici
Assunzione di 1,5-2,5 g/die di steroli vegetali	<ul style="list-style-type: none"> • Nel mondo sono disponibili diverse tipologie di alimenti arricchiti con steroli, in Italia sono a oggi disponibili lattici fermentati in bottigliette monodose da bere. Per una piena efficacia si ricorda di berli durante o subito dopo i pasti. L'uso di matrici alimentari diverse non influenza in modo significativo l'effetto sul colesterolo • È possibile incrementare l'assunzione di steroli attraverso il consumo di alimenti quali, ad esempio: legumi, frutta secca e semi, olio di mais, cereali integrali (frumento ma anche orzo, farro, segale) e in svariate tipologie di frutta e verdura • L'assunzione regolare di fitosteroli può indurre una riduzione dell'assorbimento di alcuni carotenoidi; quindi non scendere al di sotto delle 5 porzioni tra frutta e verdura al giorno, variandone la qualità ricordandoci che anche i differenti colori dei vegetali segnalano la presenza di una pluralità di nutrienti utili
Riduzione dei grassi saturi (< 7% dell'energia)	<ul style="list-style-type: none"> • Ridurre (non per forza eliminare) il consumo di burro, panna, formaggi (nei freschi controllare la quantità di saturi) e salumi grassi • Attenersi ai limiti suggeriti dalle linee guida per il consumo di carne (2 volte bianca e una rossa la settimana), preferendo tagli magri • Ridurre il consumo di alimenti contenenti grassi tropicali ricchi di saturi, quali palma, cocco, burro di karitè, a loro volta contenuti in alimenti quali ad esempio snack al cioccolato, gelati industriali, croissant • Preferire latte o yogurt parzialmente scremati, la totale scrematura non è necessaria
Sostituzione dell'assunzione di grassi saturi con poli-insaturi e mono-insaturi	<ul style="list-style-type: none"> • Per condire utilizzare olio extra vergine di oliva (mono-insaturi) alternato o miscelato con oli ricchi di poli-insaturi quali mais, girasole, soia, riso • È possibile utilizzare, anche come snack 2-3 volte per settimana, una porzione di frutta secca quali noci, nocciole mandorle; anacardi, le noci di macadamia e, in particolare, le noci del Brasile contengono quantità superiori di saturi. Anche semi di lino, girasole, zucca possono essere usati nelle insalate, nello yogurt o per fare "panature", ma non eccedere in quanto densamente energetici
Riduzione del peso corporeo	<ul style="list-style-type: none"> • Obiettivo delle linee guida ESC/EAS è: BMI minore di 25 e circonferenza della vita minore di 80 cm nelle donne e 94 negli uomini • Anche modesti cali di peso (5-10%) si sono mostrati in grado di ridurre la dislipidemia e ridurre il rischio CV • L'attività fisica è utile all'omeostasi energetica, l'obiettivo suggerito delle linee guida ESC/EAS è 3,5-7 ore di attività fisica di moderata intensità la settimana, pari a 30-60 minuti quotidiani. L'obiettivo minimo può essere raggiunto anche concentrando in 3-4 sessioni settimanali l'attività fisica. L'attività fisica suggerita è di intensità moderata, e non bassa, a meno che non vi siano specifiche controindicazioni
Aumentare il consumo di fibre e raggiungere almeno i 25 g/die	<ul style="list-style-type: none"> • Usare 5 porzioni tra verdura e frutta al giorno, variarne la tipologia in base anche alla stagionalità assicura una varietà di micronutrienti e di fibre pre-biotiche • Consumare con regolarità i legumi, sia come contorno che come piatto principale, ad esempio come zuppe oppure umidi • Preferire pane, derivati del pane pasta e biscotti integrali; controllare in etichetta la quantità di fibre in modo da scegliere i più ricchi • Usare alimenti contenenti beta-glucani come orzo o avena, oppure alimenti funzionali come biscotti, crackers, pasta o cereali arricchiti di beta-glucani, pectine o glucomannano
Contenere l'assunzione di colesterolo sotto i 300 mg/die (linee guida 2019 ESC/EAS)	<ul style="list-style-type: none"> • Moderare il consumo di carne, senza eliminarla, a 2 porzioni di carne bianca e una porzione di carne rossa a settimana • Ridurre il consumo di panna, burro, formaggi e salumi • Consumare il pesce 2 volte a settimana, il consumo di crostacei dovrebbe essere saltuario

competono, a livello del lume intestinale, con il colesterolo ivi presente, di origine sia alimentare sia biliare, limitandone l'assorbimento. La competizione riguarda soprattutto l'incorporazione del colesterolo

nelle cosiddette micelle miste ed è dose dipendente. L'inibizione è intorno al 5% per apporti quotidiani di 300-400 mg/die e raggiunge il 35-40% per consumi compresi tra i 1.500 e i 2.000 mg/die. L'effetto degli ste-

roli vegetali sul colesterolo è certificato da uno specifico claim EFSA (*European Food Safety Authority*)¹¹; l'assunzione suggerita è tra gli 1,5 e i 2,5 g/die, una dieta bilanciata contiene circa 0,3 g ed è possibile

TABELLA III.

Computo della totalizzazione degli steroli vegetali assunti attraverso una specifica selezione di alimenti particolarmente ricchi e presenti nella dieta mediterranea.

	Porzione (g)	Steroli (mg)
Fette integrali	30	18
Pasta integrale	100	100
Pane integrale	80	69
Olio mais	20	181
Olio oliva	20	60
Frutta secca e semi	20	40
Verdura	300	120
Frutta	200	40
	Totale	628 mg
Aggiungendo ceci o lenticchie	240	433
	Totale	1.061 mg

estremizzare la dieta fino a raggiungere 1 g/die di steroli vegetali (Tab. III), ma non è ipotizzabile che tale livello sia raggiunto su base quotidiana. In questo caso la quantità efficace è raggiungibile attraverso l'assunzione di alimenti funzionali, l'effetto potrà poi essere ottimizzato attraverso una specifica dieta. La risposta ipocolesterolemizzante al consumo di fitosteroli è caratterizzata da una certa variabilità, dipendendo soprattutto dall'assetto metabolico individuale: in alcuni soggetti l'aumento della colesterolemia può essere prevalentemente dovuto a un efficace meccanismo di assorbimento intestinale del colesterolo (assorbitori), in altri a una aumentata sintesi epatica (sintetizzatori)¹²; considerato il meccanismo di azione l'intervento con steroli vegetali sarà più efficace negli "assorbitori"¹³. Alcuni studi osservazionali suggeriscono che i soggetti in cui l'assorbimento del colesterolo contribuisce in maniera proporzionalmente maggiore ai valori della colesterolemia (tipica dei cosiddetti "assorbitori") hanno un rischio CV maggiore rispetto alla condizione opposta (i cosiddetti "sintetizzatori"). Ciò lascia supporre che l'inibizione di questa via assorbitiva possa fornire un'efficacia protettiva sul rischio CV maggiore. Gli steroli non modificano in modo significativo

il colesterolo HDL e la trigliceridemia si riduce minimamente, anche se l'effetto sembra maggiore nelle persone con trigliceridemia elevata (> 150 mg/dL), nelle quali il calo potrebbe raggiungere e superare il 20%: un effetto probabilmente attribuibile alla limitazione dell'assorbimento dei grassi alimentari, che pure utilizzano in parte come veicolo le micelle miste. Considerando i singoli nutrienti su cui è possibile intervenire attraverso la dieta, gli steroli vegetali sono il nutriente che ha dimostrato la maggiore efficacia nella riduzione della colesterolemia LDL (Tab. I).

I lipidi

La riduzione dei grassi saturi al di sotto del 7% dell'energia totale della dieta è uno dei principali e maggiormente condivisi aspetti dell'intervento¹⁴; l'efficacia maggiore si osserva quando essi vengono sostituiti con lipidi mono- e poli-insaturi, in particolare l'acido linoleico, la cui funzione sul controllo del colesterolo è documentata da uno specifico claim EFSA¹⁵. Vi è dunque un'attenzione al miglioramento qualitativo piuttosto che a una riduzione quantitativa dei lipidi: questo si osserva sia nel contesto dei fabbisogni per la popolazione, considerato il limi-

te aumentato fino al 35% dell'energia totale suggerito dagli ultimi LARN 2014 (Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana), sia considerando la specifica posizione EFSA nel merito del controllo della colesterolemia in cui viene suggerita la sostituzione di saturi con mono- e poli-insaturi¹⁶. Vi è un ulteriore claim EFSA relativo all'olio, e in particolare all'olio di oliva e all'idrossi-tirosolo contenuto: viene documentata la capacità di tali polifenoli di ridurre l'ossidazione delle LDL¹⁷, importante al fine di limitare la progressione della placca aterosclerotica attraverso, tra le altre, l'azione diretta sulle *foam-cells*. Per quanto riguarda i poli-insaturi della serie omega-3, essi hanno un ruolo utile sulla riduzione dei trigliceridi, risultano neutri sulla colesterolemia e mostrano un effetto complessivamente utile alla riduzione del rischio CV. Il contenimento dell'assunzione dei grassi trans è certamente importante, tuttavia la tecnologia alimentare odierna ne ha ridotto significativamente la presenza; medesimo fenomeno positivo di riduzione si è osservato nei grassi saturi in prodotti da forno, questo in seguito alla pubblicazione dell'opinione scientifica EFSA sul monocloropropandiole¹⁸ a cui è seguita una significativa riduzione dell'utilizzo di olio di palma tra gli ingredienti.

Calo di peso e omeostasi energetica

È da sottolineare che nessuno degli interventi elencati potrà essere pienamente efficace nel caso in cui il paziente sia in sovrappeso od obeso, se non accompagnato dalla riduzione del peso corporeo. Particolare importanza assume il grasso viscerale, in quanto correlato alla dislipidemia e in generale all'aumento del rischio CV. Anche piccoli aumenti rispetto alla normalità hanno un impatto e, per tale ragione, i *cut-off* relativi alla circonferenza della vita sono particolarmente severi nelle linee guida ESC/EAS 2019 (*European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society*) (Tab. II). La riduzione di peso, di BMI (indice di massa corporea) o della circonferenza della vita, è peraltro l'unico dato oggettivo della *compliance* alla dieta

che possiamo misurare velocemente in ambulatorio. Oltre alla dieta l'attività fisica è una delle variabili su cui è possibile intervenire per bilanciare l'omeostasi energetica; l'attività fisica, oltre a essere importante per vari aspetti della nostra salute, migliora il profilo lipidico attraverso l'aumento del colesterolo HDL¹⁹.

Il ruolo delle fibre

Uno dei cardini dell'intervento nutrizionale è relativo alle fibre, è infatti suggeribile incrementarne il consumo fino al raggiungimento dell'obiettivo per la popolazione di 25 g/die come minimo: le fibre hanno, infatti, effetti sia diretti che indiretti sulla colesterolemia. Gli effetti diretti riguardano soprattutto le fibre solubili e viscosi, come i betaglucani²⁰, in grado di legarsi al colesterolo nell'intestino facilitandone l'escrezione fecale; diverse fibre hanno un claim autorizzato EFSA in merito al controllo del colesterolo (beta-glucani, pectine, chitosano, glucomannano). Gli effetti indiretti sono relativi all'azione complessivamente utile alla nostra salute del consumo regolare di almeno 5 porzioni tra verdura e frutta al giorno, dovuti all'azione pre-biotica di vari nutrienti di cui sono ricche e all'utilità sulla regolazione del bilancio energetico attraverso meccanismi come la masticazione, distensione gastrica e rallentamento del tempo di svuotamento gastrico. L'azione prebiotica risulta utile in quanto, nel caso di alterazioni della flora batterica intestinale, l'azione dell'idrolasi dei sali biliari è ridotta e con essa la trasformazione di sali biliari primari in secondari. Questa riduzione comporta un maggior riassorbimento dei sali biliari primari nel circolo entero-epatico che si traduce in maggiore disponibilità di colesterolo a livello epatico²¹. A fine 2019 sull'*American Journal of Clinical Nutrition*²² è stato pubblicato uno studio sull'efficacia del consumo regolare di 2 mele renette al giorno nel ridurre la colesterolemia. Considerando la funzione pre-biotica dimostrata dai polifenoli, di cui le mele renette sono particolarmente ricche, è probabile che anche tale osservazione sia dovuta, oltre alla presenza di pectine, all'interazione tra polifenoli, microbiota, metabolismo dei sali biliari e colesterolo.

Il colesterolo alimentare

Nelle ultime linee guida sulle dislipidemie dell'ESC ed EAS permane il suggerimento di contenere l'assunzione di colesterolo attraverso la dieta²³, suggerimento su cui vi è dibattito ed è infatti stato relativizzato e tolto dalle linee guida americane per una sana alimentazione, mentre permane nelle linee guida italiane pubblicate a fine 2019 dal Centro di Ricerca alimenti e Nutrizione (CREA)²⁴. Il dibattito può essere risolto osservando come in una dieta, bilanciata per quanto riguarda gli altri aspetti nutrizionali condivisi, il colesterolo contenuto risulta comunque essere al di sotto dei 300 mg/die. Non sono stati inseriti in questo articolo gli integratori con riso rosso fermentato, in quanto la monacolina-k in essi contenuta risulta avere una struttura molecolare uguale alla lovastatina, e in questo articolo sono stati trattati aspetti nutrizionali e non farmacologici del controllo della colesterolemia. Secondo i dati dell'Istituto Superiore di Sanità²⁵ 1/3 circa della popolazione ha livelli di colesterolemia "border" che potrebbero normalizzarsi se venissero seguiti tutti i cambiamenti dello stile di vita brevemente descritti, il che risulterebbe in una significativa riduzione del rischio CV e in un miglioramento complessivo della salute.

Messaggi chiave

1. La bassa compliance alle modifiche dello stile di vita è una sfida professionale, non un limite terapeutico.
2. In pazienti complianti è possibile ridurre del 20-30% il colesterolo LDL attraverso dieta e alimenti funzionali.
3. In ordine di efficacia gli aspetti chiave dell'intervento nutrizionale riguardano: steroli vegetali, sostituzione grassi saturi con insaturi, perdita di peso, fibre e il colesterolo alimentare.
4. Il microbiota svolge un ruolo importante, e noto da tempo, sul metabolismo dei sali biliari e del colesterolo.

Bibliografia

- 1 Health Search - Istituto di Ricerca Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie. IX Report. Edizione 2016 - versione completa.
- 2 Poli A, Barbagallo CM, Cicero AFG, et al. Nutraceutici, integratori e alimenti funzionali nel controllo della colesterolemia. Una guida per il medico. Position Paper Intersocietario. Nutrition Foundation of Italy 2018.
- 3 U.S. Department of Health And Human Services, National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute Your Guide to Lowering Cholesterol With Therapeutic Lifestyle Changes (TLC). NIH Publication No. 06-5235, 2005.
- 4 V. Adopting Healthful Lifestyle Habits to Lower LDL Cholesterol and Reduce CHD Risk. *Circulation* 2002;106:3253-80. <https://doi.org/10.1161/circ.106.25.3253>
- 5 Rees K, Dyakova M, Wilson N, et al. Dietary advice for reducing cardiovascular risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(12):CD002128.
- 6 Hollis H. The effect of mastication on food intake, satiety and body weight. *Physiol Behav* 2018;193(Part B):242-5.
- 7 Guglielmi V, Bellia A, Pecchioli S, et al. Effectiveness of adherence to lipid lowering therapy on LDL-cholesterol in patients with very high cardiovascular risk: a real-world evidence study in primary care. *Atherosclerosis* 2017;263:36-41.
- 8 Trautwein EA, Vermeer MA, Hiemstra H, et al. LDL-Cholesterol Lowering of Plant Sterols and Stanols - Which Factors Influence Their Efficacy? *Nutrients* 2018;10(9). pii: E1262.
- 9 Managing Your Cholesterol. Harvard Health Publishing 2019, p. 39.
- 10 Plat J, Mensink RP. Effects of plant stanol esters on LDL receptor protein expression and on LDL receptor and HMG-CoA reductase mRNA expression in mononuclear blood cells of healthy men and women. *FASEB J* 2002;16:258-60.
- 11 Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to plant sterols and plant stanols and maintenance of normal blood cholesterol concentrations (ID 549, 550, 567, 713, 1234, 1235, 1466, 1634, 1984, 2909, 3140), and maintenance of normal prostate size and normal urination (ID 714, 1467, 1635) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2010;8:1813.
- 12 Radermecker RP, Scheen AJ. Distinction between good synthesizer and good absorber patients to optimize cholesterol-lowering therapy. *Rev Med Suisse* 2006;2:1910-5.
- 13 Poli A, Martini D, Marangoni F, et al.

- Controllo della colesterolemia: i presupposti ed il ruolo dell' intervento di correzione dietetica.* Giornale Italiano Arteriosclerosi 2011;(14):43-55.
- ¹⁴ Clifton PM, Keogh JB. A systematic review of the effect of dietary saturated and polyunsaturated fat on heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017;27:1060-80.
- ¹⁵ Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to linoleic acid and maintenance of normal blood cholesterol concentrations (ID 489) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2009;7:1276.
- ¹⁶ Regolamento (UE) N. 432/2012 della Commissione 16 maggio 2012. Regolamento relativo alla compilazione di un elenco di indicazioni sulla salute consentite sui prodotti alimentari, diverse da quelle facenti riferimento alla riduzione dei rischi di malattia e allo sviluppo e alla salute dei bambini.
- ¹⁷ Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to polyphenols in olive and protection of LDL particles from oxidative damage (ID 1333, 1638, 1639, 1696, 2865). *EFSA Journal* 2011;9:2033.
- ¹⁸ Risks for human health related to the presence of 3- and 2-monochloropropanediol (MCPD), and their fatty acid esters, and glycidyl fatty acid esters in food. *EFSA Journal* 2016;14:4426.
- ¹⁹ Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002;347:1483-92.
- ²⁰ Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to oat beta glucan and lowering blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2010;8:1885.
- ²¹ Kriaa A, Bourgin M, Potiron A, et al. Microbial impact on cholesterol and bile acid metabolism: current status and future prospects. *J Lipid Res* 2019;60:323-32.
- ²² Koutsos A, Riccadonna S, Ulaszewska MM, et al. Two apples a day lower serum cholesterol and improve cardiometabolic biomarkers in mildly hypercholesterolemic adults: a randomized, controlled, crossover trial. *Am J Clin Nutr* 2019 Dec 16. pii: nqz282.
- ²³ Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al.; ESC Scientific Document Group.. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-88.
- ²⁴ Centro di Ricerca alimenti e Nutrizione (CREA). Linee guida per una sana alimentazione. Revisione 2018 - Dicembre 2019.
- ²⁵ Ipercolesterolemia in Italia. Aspetti epidemiologici. Epicentro, Il portale dell'epidemiologia per la sanità pubblica a cura dell'Istituto Superiore di Sanità. Accesso Gennaio 2020.