

Alimentazione e prevenzione cardiovascolare: recenti evidenze

Andrea Poli¹, Franca Marangoni¹, Francesco Visioli²

¹Nutrition Foundation of Italy, Milano

²Dipartimento di Medicina Molecolare, Università degli Studi, Padova

The importance of proper diet in primary and secondary cardiovascular prevention is now quite clear: several recent studies, e.g. on fat and saturated fat intake, on sodium, and on dietary cholesterol, are being discussed by the lay press and by professionals. This paper reviews the most solid published evidence on diet and cardiovascular risk, to provide clinicians (namely, cardiologists) with a useful tool to be discussed with patients. Where evidence was strong enough, we discussed the cardiovascular actions of specific nutrients and of dietary patterns. Particular attention was paid to dietary fat, carbohydrates (in terms of glycemic index), and functional, polyphenol-rich foods. Of note, we critically review the available evidence in light of the Italian dietary patterns, to draw practical conclusions applicable to this country.

Key words. Carbohydrates; Dietary fiber; Nutrition; Polyphenols; Polyunsaturated fatty acids; Prevention.

G Ital Cardiol 2015;16(9):485-492

INTRODUZIONE

L'importanza di fornire ai medici con prevalente orientamento clinico – e, attraverso loro, al grande pubblico – indicazioni chiare e di efficacia accertata finalizzate a ridurre il rischio cardiovascolare e più in generale a mantenere uno stato di benessere di salute nel tempo, può essere considerata ovvia. Ma si tratta di un obiettivo compatibile con le conoscenze attuali? La complessità del dibattito relativo al ruolo di specifici alimenti o nutrienti nello sviluppo delle malattie cardiovascolari, diventato in molti casi ben poco intelligibile per i non “addetti ai lavori”, può indurre a fornire, al semplice quesito posto, risposte incerte o negative. Il ruolo dei grassi totali e saturi è stato per esempio recentemente ridimensionato, modificando opinioni che sembravano del tutto consolidate; quello dei carboidrati complessi e degli zuccheri è probabilmente da riconsiderare tenendo presente il loro effetto sulle oscillazioni della glicemia. Viceversa, ancora, è il dibattito tra chi è, o meno, a favore di un ridimensionamento del ruolo del sodio (e del sale) in prevenzione, con una conseguente revisione delle soglie massime di consumo suggerite. Questa situazione (conseguente, in realtà, ad un profondo processo di rivalutazione critica dei metodi e delle conclusioni dell'epidemiologia nutrizionale, tuttora in corso) finisce per ingenerare nel clinico, in genere marginalmente interessato a questi temi, una comprensibile incertezza, che porta spesso a una sostanziale inerzia comunicativa nei riguardi dei suoi pazienti.

In questo complesso contesto, è opinione degli scriventi che sia comunque utile fornire al cardiologo clinico, coinvolto in pri-

ma persona nella prevenzione primaria e secondaria delle malattie cardiovascolari, uno schema interpretativo della relazione tra alimentazione e queste malattie che, basandosi sulle evidenze più solide pubblicate in letteratura (e privilegiando in particolare le metanalisi), gli consenta di affiancare ai trattamenti di natura farmacologica, che egli ben conosce ed impiega, alcune indicazioni relative allo stile di vita che con i trattamenti farmacologici stessi possono utilmente sinergizzare. Tenendo conto che, anche per favorire la compliance del paziente, è importante concentrare le indicazioni sui temi a proposito dei quali esista una convincente e coerente letteratura, lasciando altri aspetti del pattern dietetico alle preferenze individuali.

GRASSI ALIMENTARI

I dati della letteratura, a partire dai risultati di un ampio trial randomizzato di intervento (Women's Health Initiative)¹ hanno dimostrato ormai da tempo che limitare l'apporto alimentare complessivo dei grassi non migliora in modo sensibile il profilo di rischio cardiovascolare e non induce probabilmente nemmeno un significativo calo ponderale. Il focus va quindi spostato sul consumo delle singole categorie dei grassi alimentari e degli alimenti che li contengono: ma anche in questo ambito le evidenze più recenti hanno suggerito alcune variazioni di atteggiamento (ampiamente riprese dalla stampa non specializzata) che meritano di essere discusse (Tabella 1).

L'apporto alimentare di acidi grassi saturi – a lungo considerati un importante determinante della colesterolemia LDL e quindi del rischio cardiovascolare – deve infatti essere sì limitato, senza però creare squilibri nutrizionali e senza portare al bando di alimenti per altri motivi interessanti². Un esempio pertinente è quello di latte e derivati (tipicamente ricchi di questi acidi grassi), il cui consumo, alla luce dei risultati ad oggi disponibili, non sembrerebbe invece da scoraggiare³. Il latte (probabilmente per il contenuto in calcio e/o in tripeptidi ad azione blandamente ACE-inibitrice) indurrebbe infatti una signifi-

© 2015 Il Pensiero Scientifico Editore
Ricevuto 05.05.2015; accettato 12.05.2015.
Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Andrea Poli Nutrition Foundation of Italy, Viale Tunisia 38,
20124 Milano
e-mail: poli@nutrition-foundation.it

CHIAVE DI LETTURA

Ragionevoli certezze. Vanno privilegiati, tra i grassi alimentari, l'olio extravergine d'oliva, ricco in polifenoli, o gli oli di semi, ricchi in omega-6 (come l'acido linoleico), dotati di un più marcato effetto ipocolesterolemizzante. Va invece minimizzato il consumo degli acidi grassi insaturi a conformazione *trans* ("grassi parzialmente idrogenati"). Tra gli amidi, la preferenza deve cadere su quelli a minore risposta glicemica (pasta di semola), possibilmente in forma integrale. L'adozione di uno stile di vita "mediterraneo", pur nelle ricordate incertezze classificative, si associa a una riduzione del rischio di eventi coronarici e al miglioramento generale dello stato di salute. La riduzione del colesterolo alimentare e del consumo degli alimenti che ne sono ricchi non influenza sensibilmente il profilo lipidico ed il rischio cardiovascolare delle persone. Non è necessario (o opportuno) sconsigliare l'uso di bevande alcoliche ai consumatori adulti con apporto giornaliero moderato e non a rischio di abuso, fatta salva la proscrizione al consumo per le donne in gravidanza ed allattamento. Un apporto elevato di alimenti ricchi in polifenoli si associa a una riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare e, probabilmente, per tutte le cause.

Aspetti controversi. Non è possibile definire, allo stato attuale, il livello ottimale di grassi saturi nella dieta; può avere comunque senso una loro modesta riduzione in presenza di un apporto elevato. È difficile definire il livello ottimale di sodio (e sale) nella dieta, anche se con ogni probabilità è inferiore ai consumi attuali nel nostro Paese. Non è evidente il contributo effettivo di apporti non eccessivi di saccarosio e di fruttosio alla salute delle persone, e in particolare al rischio di sovrappeso.

Prospettive. È necessario condurre studi nazionali italiani che rilevino il reale consumo di nutrienti e alimenti da parte della popolazione, con particolare attenzione a specifiche classi di età (anziani, bambini), e che valutino la correlazione tra tali consumi e l'incidenza delle varie malattie degenerative. Il rischio di tali patologie, nello specifico, potrebbe infatti essere differente, per i diversi stili di vita ed alimentari, da quello rilevato in altre popolazioni.

cativa riduzione dei valori pressori, e quindi del rischio di eventi cerebrovascolari, senza influenzare significativamente il rischio di eventi coronarici^{3,4}. I soggetti che eliminano il latte dalla loro dieta (in genere per intolleranze vere o presunte) vanno incontro a un significativo aumento del rischio di sviluppo di

Tabella 1. Acidi grassi e rischio cardiovascolare: come è evoluta la posizione della comunità scientifica tra il 2000 ed oggi.

	Associazione con il rischio CV	
	Visione del 2000	Visione del 2015
Grassi totali	++	=
Grassi saturi	++	+
Grassi insaturi <i>trans</i>	++	+++
Monoinsaturi	-	=
Polinsaturi omega-6	-	--
Polinsaturi omega-3	--	--

CV, cardiovascolare.

-, riduzione del rischio CV; +, aumento del rischio CV; =, nessun effetto significativo.

diabete o di ipertensione (1 nuovo caso ogni 15 soggetti che abbandonano il consumo del latte)⁵, esponendosi quindi alle complicanze vascolari di queste condizioni. In quest'ottica, anche l'indicazione preferenziale al consumo di latte parzialmente o completamente scremato appare di limitato valore. Nell'ambito di una dieta variata ed equilibrata, il consumo di latte (e probabilmente di latticini) non influenza quindi significativamente il rischio cardiovascolare e non va scoraggiato³.

Anche le indicazioni a limitare il consumo alimentare di olio di palma, recentemente apparse sui media e su alcuni popolari siti web, non sembrano supportate dalle evidenze disponibili. L'olio di palma, anche per la sua composizione (saturi 50%, monoinsaturi 40%, polinsaturi omega-6 10%) non si differenzia in modo significativo da altri grassi alimentari⁶.

Va invece mantenuto il bando – diventato totale, come è noto, in alcune città come New York – del consumo degli acidi grassi insaturi a conformazione *trans* di origine industriale, tipici delle vecchie margarine dure in panetto e presenti in prodotti (specie da forno) di qualità scadente. Il consumo degli acidi grassi *trans* (identificati generalmente in etichetta come "grassi vegetali parzialmente idrogenati") va infatti minimizzato per i loro effetti sul metabolismo lipidico e lipoproteico (aumento del colesterolo legato alle LDL, riduzione del colesterolo legato alle HDL), per il deterioramento della funzione endoteliale, forse per l'azione pro-infiammatoria che essi inducono; l'associazione diretta tra il loro consumo alimentare ed il rischio coronarico, inoltre, è ben documentata⁷.

Il consumo di acidi grassi monoinsaturi (tipici dell'olio di oliva, ma anche di alimenti di origine animale, come le carni di pollo) non sembra possedere, contrariamente a opinioni molto diffuse, effetti di interesse in prevenzione cardiovascolare. L'effetto sulla colesterolemia totale e LDL è neutro, secondo la maggior parte delle metanalisi (tanto che i monoinsaturi non appaiono nella celebre formula di Hegsted⁸, che stima le variazioni della colesterolemia associate alla variazione dell'apporto alimentare di vari acidi grassi), e la correlazione con il rischio coronarico, al più, incerta⁹. Una recente sottoanalisi dello studio PREDIMED suggerisce che consumi crescenti di olio di oliva raffinato (non vergine o extravergine, cioè) si associno a un incremento del rischio coronarico e della mortalità per tutte le cause, mentre consumi crescenti di olio di oliva vergine o extravergine ridurrebbero ambedue questi endpoint clinici in modo ampio e significativo¹⁰. Le evidenze disponibili confermano quindi l'effetto protettivo del consumo di olio di oliva extravergine nei riguardi del rischio coronarico, ma tendono

ad attribuire tale effetto protettivo ai polifenoli, e non alla componente lipidica, ricca di monoinsaturi, dell'extravergine stesso¹¹. L'acido oleico può essere inoltre sintetizzato dall'organismo a partire dall'acido stearico (satturo, a 18 atomi di carbonio), ed il consumo di monoinsaturi nel nostro Paese è in media già piuttosto elevato.

L'organismo umano non è invece in grado di sintetizzare gli acidi grassi polinsaturi definiti essenziali (gli omega-3 e gli omega-6), che devono pertanto essere assunti con la dieta.

Un adeguato apporto alimentare di omega-3, da alimenti vegetali (olio di lino, olio Canola, olio di soia e noci) nella forma a 18 atomi di carbonio (acido alfa-linolenico, o ALA), e soprattutto da pesce nella forma a 20 o 22 atomi di carbonio (acidi eicosapentaenoico e docosaesaenoico, rispettivamente EPA e DHA) si associa ad una significativa riduzione del rischio coronarico e di morte improvvisa¹². Tali effetti preventivi, associati nella maggior parte degli studi osservazionali al consumo di pesce, sono classicamente spiegati da effetti favorevoli di questi acidi grassi sulla trigliceridemia, sulla funzionalità piastrinica, sulla pressione arteriosa e sulla produzione di proteine di adesione e pro-infiammatorie da parte della parete arteriosa, o da un diretto effetto antiaritmico. Questa azione preventiva è stata confermata in uno studio italiano, ormai piuttosto datato, nel quale capsule di olio di pesce (alla dose di 850 mg/die) o un placebo sono stati somministrati, in doppio cieco, a soggetti con storia clinica personale di un evento coronarico (studio GIS-SI-Prevenzione¹³). Dopo questo studio non sono emerse ulteriori e significative evidenze da trial controllati a favore del trattamento con omega-3 in prevenzione secondaria: ma questo non intacca l'opportunità di consumare regolarmente il pesce o le fonti vegetali di ALA. Vari motivi possono infatti spiegare questa assenza di effetti nei trial più recenti: da un lato i pazienti cardiopatici ricevono attualmente trattamenti farmacologici multifarmaco di elevata efficacia e documentare l'effetto dell'aggiunta degli acidi grassi omega-3 "on top" a questi trattamenti può non essere agevole per problemi di natura metodologica. In questi studi, inoltre, non sono mai stati identificati e selezionati i pazienti che potrebbero beneficiare più di altri dal trattamento con omega-3 (per esempio quelli con bassi livelli basali ematici di questi acidi grassi), con il rischio di "non vedere" gli effetti dell'integrazione esaminata¹⁴. Un recente studio che ha documentato l'effetto di una supplementazione con acido folico nella riduzione del rischio di ictus, ha mostrato per esempio come l'effetto protettivo rilevabile sia tanto maggiore quanto minori erano i livelli basali di folatemia¹⁵, documentando un principio che dovrebbe intuitivamente essere ben valorizzato nell'ambito della nutrizione preventiva. Dal punto di vista dietetico, il consumo bisettimanale di pesce (specie grasso) rimane quindi un cardine della prevenzione cardiovascolare.

I polinsaturi della serie omega-6 (e soprattutto l'acido linoleico), riccamente rappresentati in tutti gli oli di semi, ma anche nella frutta secca, nella verdura e nei cereali, in alcune carni (come il pollame), recentemente riscoperti dopo anni di disattenzione della comunità medico-scientifica, sono – dato spesso non conosciuto o trascurato – gli acidi grassi più efficaci nel ridurre la colesterolemia totale e LDL¹⁶. Dal punto di vista molecolare, le attività ipocolesterolemizzanti degli omega-6 sarebbero almeno in parte dovute alla capacità di questi acidi grassi di ridurre i livelli di PCSK9, il cui ruolo nel controllo dei livelli delle LDL plasmatiche è ormai ben accertato¹⁷.

L'apporto alimentare di omega-6 (in particolare la sostituzione del 5% delle calorie da saturi con l'acido linoleico, il più

presente nella dieta) è stato associato a una significativa riduzione del rischio cardiovascolare (-9%) in una recente metanalisi statunitense¹⁸. Anche i livelli plasmatici di acido linoleico, per parte loro, correlano negativamente con il rischio cardiovascolare stesso, e favorevolmente, invece, con la sensibilità insulinica¹⁹. Livelli elevati di acido linoleico nel plasma si associano anche ad una riduzione del 50% circa del rischio di sviluppare malattia diabetica nei 5 anni successivi. La ricca presenza di questi acidi grassi nella frutta secca può inoltre contribuire a spiegare, almeno in parte, l'effetto protettivo rilevato nel braccio "nuts" dello studio PREDIMED²⁰ e, più in generale, della frutta a guscio, sul rischio cardiovascolare.

È tuttora diffusa, specie nel mondo nutrizionale, l'idea che gli omega-6, nonostante la loro accertata azione ipocolesterolemizzante, siano pro-infiammatori. Una revisione sistematica della letteratura non ha in realtà rilevato alcun aumento dei marker infiammatori associati al consumo di omega-6 nell'uomo²¹. È diffusa anche l'idea che il loro rapporto con gli omega-3 vada tenuto il più basso possibile, essenzialmente in base a considerazioni biochimiche (gli omega-6 competono con gli omega-3 per alcune attività enzimatiche – elongasi e desaturasi – e sono i precursori di leucotrieni e trombossani ad effetto vascolare non favorevole), ma la maggioranza degli studi nell'uomo non conferma l'utilità di questo concetto. In uno studio caso-controllo, su soggetti infartuati italiani, elevati livelli plasmatici sia di omega-3 sia di omega-6 si associavano per esempio ad una chiara riduzione del rischio, mentre il rapporto omega-6/omega-3 non correlava significativamente con il rischio stesso²². L'apporto di omega-6, tra l'altro, è in media piuttosto basso in Italia: secondo l'indagine INRAN-SCAI, nella quale gli omega-6 sono stati purtroppo rilevati assieme ai polinsaturi della serie omega-3, l'apporto cumulato di omega-6 ed omega-3 copre solamente il 4-5% delle calorie totali²³. Un aumento del loro apporto alimentare, da oli di semi, vegetali e frutta secca, potrebbe contribuire a ridurre ulteriormente il rischio coronarico nel nostro Paese.

Da de-enfatizzare è anche il ruolo dell'apporto alimentare di colesterolo preformato (di cui sono ricche le uova, alcuni crostacei, molte carni e – in generale – tutti gli alimenti di origine animale), la cui correlazione con la colesterolemia è modesta²⁴. L'effetto ipercolesterolemizzante di una dieta a alto tenore di colesterolo è ulteriormente ridotto nei soggetti con pattern di tipo "sintetico", come i diabetici ed i soggetti insulino-resistenti, che assorbono in misura solo molto ridotta il colesterolo a livello intestinale²⁵. La raccomandazione di limitare l'apporto alimentare di colesterolo verrà probabilmente rimossa, per esempio, dalle nuove indicazioni nutrizionali per gli americani, attese in uscita nell'autunno del 2015.

In conclusione, la dieta cardioprotettiva prevede una riduzione (ma non un'eliminazione) della quota di grassi saturi e la sua sostituzione con polinsaturi omega-3 (da pesce) e omega-6 (da semi, oli, verdure, cereali integrali, pollame). L'apporto di acidi grassi insaturi a conformazione *trans* di origine industriale (in genere già basso in Italia) va invece minimizzato.

CARBOIDRATI E ZUCCHERI

I carboidrati (amidi e zuccheri) dovrebbero coprire ben il 50-60% del fabbisogno calorico giornaliero complessivo. Evidenze crescenti orientano anche in questo caso a porre un'attenzione particolare alla *qualità* di questi macronutrienti.

Gli amidi, che rappresentano la quota prevalente dei carboidrati che introduciamo quotidianamente con l'alimentazione, sono costituiti da lunghe catene di molecole di glucosio, che entra poi in circolo, più o meno rapidamente, dopo la digestione. Questo fenomeno, in realtà, è piuttosto variabile ed è influenzato da vari parametri tipici dell'amido (la struttura, il trattamento tecnologico utilizzato per la preparazione, tempi e condizioni di cottura), ma anche dalla presenza o meno, nell'alimento o nel piatto in cui sono presenti gli amidi, di fibra, di grassi o di altri componenti (come l'aceto) in grado di influenzare la velocità dello svuotamento gastrico (Tabella 2).

Tabella 2. Fattori che influenzano e riducono l'indice glicemico.

Fattori che influenzano l'indice glicemico	Fattori che riducono l'indice glicemico
Fibra alimentare	Fibra viscosa (guar, psillium, beta-glucano)
Natura dell'amido	Alto rapporto amilosio/amilopectina
Tipo di zucchero	Fruttosio, lattosio
Trattamento dell'alimento	Raffreddamento dopo la cottura
Macronutrienti	Contenuto elevato in proteine/grassi
Altri composti	Acidi organici (aceto, yogurt)

Questi processi sono frequentemente indagati, nella loro interezza, valutando la "risposta glicemica" successiva al consumo di un alimento; tale risposta dipende (oltre che da parametri individuali, non facilmente quantificabili) dall'indice glicemico degli alimenti e dalla loro quantità. Una recente Conferenza di Consenso ha definito gli effetti favorevoli di un'alimentazione selettivamente arricchita in alimenti a basso indice glicemico (e quindi a ridotta risposta glicemica) sul rischio cardiovascolare e metabolico²⁶. Anche il rischio neoplastico sembra influenzato favorevolmente dalla scelta preferenziale di elementi a basso indice glicemico²⁷, probabilmente per la ridotta risposta insulinica indotta da questi alimenti (l'insulina, come è noto, presenta analogie strutturali con una famiglia di fattori di crescita, gli IGF, i cui livelli, secondo alcuni studi di epidemiologia osservazionale, correlerebbero con un blando aumento del rischio neoplastico stesso).

Una valutazione basata sui livelli dell'indice glicemico consente di gerarchizzare gli amidi alimentari in modo relativamente semplice. La pasta all'italiana (preparata a partire da semola di grano duro, cotta al dente, con l'aggiunta di sughi spesso con una non trascurabile componente lipidica – olio d'oliva o burro) presenta per esempio un indice glicemico più basso di quello del pane comune e delle patate, ed induce quindi una risposta glicemica sensibilmente migliore di entrambi questi alimenti.

Un database esaustivo e continuamente aggiornato che contiene l'indice glicemico di numerosissimi alimenti è disponibile al sito www.glycemicindex.com, curato dall'Università di Sydney; un breve schema riassuntivo dell'indice glicemico di alcuni alimenti di uso comune nel nostro Paese è presentato nella Tabella 3.

Lo zucchero da cucina (saccarosio) merita, tra i carboidrati, un discorso specifico. Il saccarosio è caratterizzato da un indice glicemico relativamente basso (circa 66, raffrontato al glucosio, il cui indice è per definizione pari a 100), dovuto al fatto di essere costituito per il 50% da fruttosio, che induce una risposta glicemica molto bassa ed evidentemente indiretta. La

Tabella 3. Indice glicemico di alcuni alimenti di uso comune in Italia.

Alimento	Indice glicemico
Pomodori	9
Ciliegie	23
Fagioli	36
Mele	38
Spaghetti	38
Maccheroni	49
Pizza	62
Saccarosio	67
Pane bianco	72
Polenta	77
Patate bollite	87
Glucosio	100

presenza di fruttosio suscita perplessità in una parte della comunità medico-scientifica: il dibattito sugli effetti metabolici di questo monosaccaride è infatti tuttora aperto. Molti studi suggeriscono che il fruttosio stesso (rapidamente ottenuto dall'idrolisi del saccarosio a livello intestinale) possa svolgere effetti sfavorevoli sulla trigliceridemia, sull'infiltrazione lipidica epatica, sul peso corporeo, sulla sensibilità all'insulina²⁸. La maggior parte dei dati sperimentali a supporto di questa visione, in realtà, è stata ottenuta in studi condotti utilizzando livelli elevati, e talvolta estremamente elevati (fino a 200 g/die), di fruttosio alimentare; le metanalisi più recenti sull'argomento hanno rilevato come, a livelli di consumo non eccessivi, gli effetti metabolici del fruttosio siano invece sostanzialmente neutri²⁹.

Il ruolo del saccarosio negli alimenti (specie nei "soft drink", dove rappresenterebbe un esempio delle cosiddette "calorie vuote", cioè prive di micronutrienti o sostanze bioattive) è oggetto di un'attenzione forse eccessiva nel mondo nutrizionale e sui media. Il suo contributo nello sviluppo del sovrappeso appare per esempio in realtà meno accertato di quanto suggerito da parte della letteratura scientifica e dalla quasi totalità della stampa generalista. Una metanalisi commissionata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per definire questo ruolo conclude in modo non ambiguo che il consumo di saccarosio in sostituzione isocalorica di altri nutrienti (grassi e proteine) non si associa ad un aumento ponderale negli studi di intervento condotti secondo una metodologia rigorosa, mentre l'aggiunta di saccarosio al pattern nutrizionale induce (non sorprendentemente) aumento ponderale³⁰. Recentemente il consumo di saccarosio è stato associato al rischio di malattia coronarica e a modesti aumenti dei valori pressori^{31,32}. I livelli di consumo identificati come critici nel primo studio (il 15% o più delle calorie totali), in ogni caso, sono estremamente inusuali in Italia, dove i consumi medi di saccarosio non sono elevati²³.

Il dibattito, piuttosto acceso, su questi temi ha visto l'OMS abbandonare recentemente la proposta di raccomandare una riduzione al 5% delle calorie giornaliere da zuccheri aggiunti (essenzialmente saccarosio), probabilmente per l'insufficiente solidità delle evidenze presentate a supporto di tale proposta.

ALCOOL

L'effetto dell'alcool etilico sulla salute è articolato. Mentre è fuori di dubbio che l'eccessivo consumo di bevande alcoliche sia responsabile di gravi danni, a livello sia fisico sia sociale, so-

no ormai molte, e ben consolidate, le evidenze di natura epidemiologica, corredate dal supporto di dati di natura biochimica e meccanicistica, che correlano consumi moderati di alcool a effetti favorevoli sul rischio di alcune patologie molto diffuse, e specificamente (anche se non esclusivamente) nei riguardi del rischio delle malattie su base aterosclerotica³³. Va sottolineato che sia le evidenze relative agli effetti benefici del consumo moderato di alcool sia quelle relative agli effetti sfavorevoli su alcune patologie (tumori) derivano da studi di epidemiologia osservazionale (studi di coorte o caso-controllo), che, come è noto, non permettono di stabilire con certezza nessi di causalità, per la difficoltà di accertare che tutte le possibili variabili interferenti (*confounding factors*) siano state considerate ed eliminate³³.

Con questi limiti si può con ragionevole certezza affermare che il consumo moderato e spazionato nel tempo di alcool (non oltre 2-3 drink/die per gli uomini e non oltre 1-2 drink/die per donne e anziani, ricordando che un drink corrisponde ad un bicchiere standard di vino da 150 ml, oppure ad una lattina di birra da 330 ml, o ancora ad una dose standard da 40 ml di un liquore) si associa a minor morbilità e mortalità per eventi ischemici cardiovascolari, senza conseguenze apprezzabili su altre patologie (ed in particolare sulla mortalità neoplastica). Il vantaggio sugli eventi cardiovascolari si traduce nella riduzione della mortalità per qualunque causa, che tocca i valori minimi, nelle metanalisi pubblicate, per consumi di 1-2 drink/die³³. A questi livelli di consumo sembrano favorevolmente influenzati anche il rischio di sviluppare malattia diabetica, osteoporosi, alcuni tipi di demenza. Va anche ricordato che non sembrano sussistere differenze significative di effetto tra vino (bianco o rosso), birra e liquori: gli effetti sembrano infatti dovuti all'alcool, e non ai componenti minori delle differenti bevande citate³⁴.

Attualmente si ritiene che i pazienti astemi – nonostante le evidenze presentate – non vadano incoraggiati ad iniziare un consumo di alcool per ottenere benefici sulla salute: chi beve in quantità moderata, ed è esente da patologie che ne sconsigliano l'uso, può invece essere rassicurato, e continuare il suo stile di consumo beneficiando, presumibilmente, di effetti protettivi di ampiezza non trascurabile su varie patologie tipiche della nostra società³³.

FIBRA ALIMENTARE

Esiste un generale consenso sul fatto che un'alimentazione ottimale dovrebbe includere molti alimenti ricchi di fibra, e cioè della quota di polisaccaridi derivanti dalle cellule vegetali resistente alla digestione da parte degli enzimi umani, e che raggiunge quindi immodificata il tenue ed il colon.

La fibra è in realtà un insieme eterogeneo di composti, con caratteristiche (e quindi proprietà funzionali) molto variegata. Alcune fibre formano soluzioni molto viscosi (gel) in ambiente acquoso, rallentando così lo svuotamento dello stomaco, ritardando l'assorbimento nel tenue di alcuni nutrienti (essenzialmente zuccheri semplici e trigliceridi, specie in fase post-prandiale) e abbassando, anche se non molto ampiamente, i livelli della colesterolemia³⁵. Le fibre viscosi includono pectine, beta-glucani, alcune gomme (ad esempio, gomma di guar) e mucilagini (ad esempio, psillio). Alcune fibre sono inoltre rapidamente fermentate (e cioè metabolizzate) dai batteri che normalmente risiedono nel tenue, e soprattutto nel colon. Oltre

ad aumentare selettivamente la quantità di batteri nel colon, favorendo lo sviluppo dei ceppi che le utilizzano come fonte energetica preferenziale (il cosiddetto effetto "prebiotico"), la fermentazione delle fibre porta alla formazione di SCFA (*short chain fatty acids*, o acidi grassi a catena corta, come l'acetato, il propionato, il butirrato) e anidride carbonica. Gli acidi grassi a catena corta possono essere assorbiti e metabolizzati per produrre energia (sovvertendo, di fatto, il vecchio concetto che la fibra vegetale non apporta calorie): il butirrato sembra essere la fonte di energia preferita dalle cellule epiteliali che rivestono il colon³⁶. Pectine, beta-glucani, gomma di guar, inulina, oligofruuttosio sono rapidamente fermentati, mentre cellulosa e lignina sono resistenti alla fermentazione stessa. Gli alimenti più ricchi di fibre fermentabili sono avena e orzo, oltre a frutta e verdura. La fibra di cereali, ricca di cellulosa, come la crusca di frumento, è invece relativamente resistente alla fermentazione batterica.

Il rischio coronarico, a causa dell'effetto della fibra sulla colesterolemia (ma probabilmente anche per effetti di altra natura) è ridotto in maniera significativa tra i soggetti con alto apporto di fibra (-33% per aumenti di consumo di 10 g/die)³⁵. La European Food Safety Authority (EFSA) ha concesso, al proposito, uno specifico *claim* al betaglucano, alla dose di 3 g/die.

Di particolare interesse per il cardiologo è anche l'interazione tra fibre e farmaci. Lo psillio può ridurre l'assorbimento di digossina e warfarin, se assunto in concomitanza con questi farmaci. La gomma di guar può rallentare l'assorbimento di digossina e bumetanide. La pectina può ridurre l'assorbimento di lovastatina quando i due sono assunti contemporaneamente. In generale, i farmaci devono essere assunti almeno 1 ora prima o 2 ore dopo gli integratori di fibre.

SALE

La restrizione del consumo di sale, che nel nostro Paese supera in media i 10 g/die (specie nel meridione), rappresenta uno dei capisaldi della riduzione del rischio cardio- e soprattutto cerebrovascolare, essenzialmente grazie alla sua azione di riduzione dei valori pressori. Il sale, in realtà, per il suo contenuto in sodio, deprime direttamente la funzione endoteliale (un effetto parzialmente neutralizzabile da un elevato apporto di potassio, secondo studi recenti) e svolgerebbe un'azione pro-infiammatoria.

Alcuni studi recenti sembrano tuttavia suggerire che la correlazione tra sodio e rischio cardiovascolare sia a forma di "J" o di "U", con un eccesso di rischio, quindi, associato anche a consumi bassi o molto bassi³⁷. Anche se è possibile che in realtà si tratti di un tipico caso di "reverse causality" (i soggetti con minore apporto di sodio sarebbero quelli nei quali il medico ha ravvisato, per la gravità della loro situazione, una maggiore necessità della restrizione sodica: e questa più complessa situazione clinica – e non la restrizione sodica stessa – sarebbe la vera causa dell'eccesso di morte osservato in questi soggetti), l'enfasi sulla restrizione sodica più marcata si è attenuata. Negli Stati Uniti, ad esempio, l'Institute of Medicine suggerisce 2.3 g/die come livello di assunzione desiderabile (corrispondenti a circa 6 g/die di sale), ma – in accordo con una Cochrane Review³⁸ – sottolinea come livelli di apporto ulteriormente inferiori non sembrino apportare alcun beneficio.

Il dibattito su questo tema è tuttora aperto.

ALIMENTI SPECIFICI E RISCHIO DI MALATTIA CORONARICA

Recenti osservazioni epidemiologiche suggeriscono che il consumo di alimenti (o bevande) specifiche si associ a riduzioni, più o meno ampie, del rischio coronarico. Dati di questa natura sono disponibili, ad esempio, per tè e caffè, per il cioccolato, per la frutta secca, per i frutti rossi. Molte di queste associazioni si rilevano in popolazioni e culture differenti, nelle quali il consumo di questi alimenti è caratteristico di strati sociali differenti: abbassando la probabilità che essi rappresentino semplicemente indicatori dell'appartenenza a gruppi sociali specifici, talvolta caratterizzati (come nel caso degli strati socio-culturali più elevati) da un ridotto rischio cardiovascolare.

Il consumo di caffè, per esempio, si associa ad una riduzione del rischio cardiovascolare sia nel mondo occidentale, dove il suo uso è molto diffuso, e sia in Giappone, dove la sua popolarità è certamente inferiore. In ambedue questi contesti, consumi crescenti di caffè si associano ad una progressiva riduzione del rischio cardiovascolare, che tende ad attenuarsi solo per valori che si possono considerare decisamente elevati (6 tazzine al giorno). L'effetto sembra indipendente dalla presenza o meno di caffeina (e sembra quindi correlare soprattutto con componenti del caffè tipicamente considerati "antiossidanti", come acido caffeico ed altri acidi fenolici). Non si osservano effetti protettivi di rilievo sul rischio neoplastico; la mortalità per qualunque causa tende invece a ridursi, in parallelo alla riduzione della mortalità cardiovascolare³⁹. Parte di questi effetti di protezione cardiovascolare potrebbe essere attribuibile alla capacità dei composti antiossidanti prima ricordati di migliorare la funzione endoteliale, anche in fase post-prandiale⁴⁰.

Dati analoghi sono ormai disponibili per il tè (sia nero, all'occidentale, sia soprattutto verde⁴¹) e per il cioccolato⁴². Anche la spiegazione degli effetti favorevoli del cioccolato fa riferimento soprattutto all'elevato tenore in polifenoli (specie procianidine). Questi composti sono presenti soprattutto nel cioccolato fondente ad alto tenore di cacao, ma è legittimo immaginare che gli effetti protettivi, seppure in modo decrescente, si osservino anche per formulazioni a minore tenore di cacao e per il consumo di cioccolato al latte (il cui tenore in cacao è in genere attorno al 40%). Sul piano meccanicistico, il cioccolato induce una modesta ma significativa riduzione dei valori pressori, dei livelli di indicatori di flogosi (proteina C-reattiva), dell'ossidabilità delle LDL⁴². Migliora inoltre la sensibilità insulinica.

Il contenuto in polifenoli può spiegare anche l'effetto favorevole sul rischio cardiovascolare della frutta secca a guscio (e non solamente delle noci, come spesso si sente dire) e dei cosiddetti frutti rossi ("berries"). Ad un elevato apporto di questi alimenti si assocerebbe anche una riduzione del rischio di declino cognitivo, forse correlata ad una riduzione del rischio di microeventi infartuali cerebrovascolari⁴³. La frutta secca si caratterizza peraltro anche per un elevato apporto di acidi grassi mono- e polinsaturi (specie della serie n-6, ma anche – per le noci – della serie n-3), che può contribuire agli effetti protettivi osservati (si vedano anche i dati del già ricordato studio PREDIMED).

MODELLI DIETETICI

Molti studi sperimentali, ma anche osservazioni epidemiologiche di carattere osservazionale, suggeriscono che la dieta mediterranea sia efficace nella prevenzione delle malattie cardiovascolari^{20,44}. Il modello mediterraneo classico (una dieta a ele-

vato apporto di vegetali, con un basso contenuto di carne rossa, un limitato apporto di latticini a basso tenore di grassi, con l'olio di oliva extravergine come base lipidica) sembra infatti effettivamente associarsi ad un miglior compenso metabolico e a un minor rischio delle complicanze tipiche della malattia aterosclerotica. A costo di essere tacciati di scarsa sensibilità verso una gloria nazionale, riconosciuta come patrimonio immateriale dell'umanità dall'UNESCO, non possiamo tuttavia non sottolineare come il concetto di dieta mediterranea sia innanzitutto poco definito (i modelli greco, spagnolo ed italiano presentano differenze evidenti a chiunque, per non parlare dei modelli tipici dei paesi dell'Africa settentrionale, che pure si affacciano sul bacino mediterraneo)⁴⁵. Il modello mediterraneo ha finito inoltre per incorporare aspetti non tipici della dieta caratteristica delle aree meridionali del nostro Paese verso la metà del secolo scorso (la "vera" dieta mediterranea), ma piuttosto, ormai, di quella che potremmo definire semplicemente "alimentazione equilibrata". Un esempio di questi aspetti è il consumo di pesce, che viene collegato alla dieta mediterranea in quasi tutte le pubblicazioni sull'argomento, ma che era piuttosto basso (e comunque inferiore, in g/die, al consumo di carne) nelle popolazioni del meridione d'Italia già a pochi chilometri dalla linea costiera⁴⁶.

Certamente il modello usualmente definito mediterraneo si associa in molti studi osservazionali, sia trasversali e sia prospettici, ed in alcuni studi randomizzati di intervento, a favorevoli outcome di salute (ed in particolare ad una riduzione del rischio coronarico e cardiovascolare), ma le carenze metodologiche prima evidenziate inducono a cautela; soprattutto andrebbe evitata la percezione, apparentemente diffusa, che il modello mediterraneo stesso, nella sua supposta "perfezione", non possa e non debba essere rivisto, nemmeno alla luce delle più recenti conoscenze nutrizionali.

Recentemente sono divenuti popolari, tra il pubblico (e tra alcuni medici) alcuni schemi dietetici (le diete "low-carb" o "no-carb", la dieta "paleolitica", la dieta Dukan, tanto per citarne solo alcuni). Le evidenze a favore di un ruolo di queste diete nel controllo del rischio cardiovascolare sono blande o assenti; per alcune diete iperproteiche esistono preliminari evidenze di danno. Godono invece di un supporto sperimentale (almeno per quanto concerne la perdita di peso) le diete "Weight Watchers"TM⁴⁷.

CONCLUSIONI: DAI NUTRIENTI AGLI ALIMENTI E AL PATTERN ALIMENTARE

Sul piano pratico, il cardiologo clinico può considerare ragionevolmente basate sull'evidenza, ad oggi, le seguenti indicazioni nutrizionali finalizzate alla prevenzione delle malattie cardiovascolari:

- non ridurre l'apporto di grassi alimentari, se non in caso di evidente eccesso; eliminare dalla dieta i grassi insaturi a conformazione *trans* ("grassi vegetali parzialmente idrogenati" in etichetta) e ridurre, ma senza eccessiva enfasi, i grassi saturi (i saturi derivanti da alimenti della filiera lattiero-casearia, come latte e formaggi, vanno ridotti, nuovamente, solo in presenza di un evidente eccesso). Sostituire i grassi eliminati con olio di oliva extravergine o con oli o alimenti ricchi in polinsaturi (sia omega-6, come la maggior parte degli oli di semi, sia omega-3, di cui è ricco il pesce "grasso");

- de-enfatizzare l'attenzione sugli alimenti ricchi di colesterolo (uova, crostacei); la correlazione tra il consumo di colesterolo alimentare, la colesterolemia e il rischio cardiovascolare è infatti, come si ricordava, quantomeno incerta;
- mantenere un adeguato apporto di amidi; la fonte elettiva è la pasta, da preferire al pane o ad altri farinacei. I prodotti preparati a partire da cereali integrali dovrebbero avere la preferenza su quelli preparati a partire da farine raffinate. Gli alimenti a minore risposta glicemica (essenzialmente per il loro basso indice glicemico) andrebbero preferiti a quelli con risposta maggiore. Il consumo di zucchero e di alimenti o bevande dolci va limitato in presenza di un evidente eccesso;
- inserire con regolarità nell'alimentazione, in assenza di controindicazioni evidenti (e comunque controllando l'andamento del peso corporeo), piccole quantità di cioccolato, frutta secca, frutti rossi ("berries" della letteratura anglosassone). Non limitare o scoraggiare, se non in presenza di evidente eccesso, il consumo di caffè o tè;
- in assenza di rischio di abuso, non è necessario intervenire su consumi di alcool (vino, liquori, birra) contenuti nell'ambito della moderazione (non più di 2-3 drink/die nei soggetti di sesso maschile e non più di 1-2 drink/die tra le donne);
- se inseriti nell'ambito di un'alimentazione di stile mediterraneo, basata sul consumo di alimenti di origine vegetale (frutta e verdura, cereali), gli effetti protettivi delle scelte alimentari prima ricordate sono probabilmente amplificati. La maggiore attenzione, sul fronte degli alimenti di origine animale, va probabilmente prestata alle cosiddette "carni processate e trasformate" (salumi, ecc.), il cui consumo va limitato, anche per l'elevato tenore in sale.

Si tratta, evidentemente, di un ritorno a un concetto prevalente di "moderazione", che potrà apparire ad alcuni insoddisfacente. In attesa dell'arrivo di interventi personalizzati (sulla base di studi di nutrigenetica e/o nutrigenomica), questo approccio sembra tuttavia essere, allo stato attuale delle conoscenze, un solido (e poco punitivo) punto di partenza in prevenzione cardiovascolare.

RIASSUNTO

Il ruolo di un'appropriate alimentazione nella prevenzione primaria e secondaria delle malattie cardiovascolari è riconosciuto dalla comunità medico-scientifica: alcuni studi recenti, molto ripresi dalla stampa non specializzata (relativi per esempio al ruolo dei grassi, e dei grassi saturi in particolare, del sodio, del colesterolo alimentare) hanno tuttavia rimesso in discussione informazioni, al proposito, che sembravano ormai consolidate. Questa rassegna intende riassumere le evidenze più solide pubblicate in letteratura sulla relazione tra alimentazione e rischio cardiovascolare, per offrire al clinico (e segnatamente al cardiologo) alcune indicazioni relative allo stile alimentare da promuovere tra i suoi pazienti. È stato considerato e valutato, ove le evidenze lo hanno permesso, il ruolo non solo di specifici nutrienti, ma anche di alimenti e pattern dietetici sul rischio cardiovascolare. Particolare attenzione è stata posta ai grassi alimentari, alla scelta dei carboidrati, da basarsi sulla risposta glicemica, all'integrazione dell'alimentazione con alimenti ricchi in polifenoli. Tali informazioni sono state interpretate, quando possibile, alla luce dei dati di consumo alimentare della popolazione nazionale italiana, per identificare i temi che rappresentano, nel nostro Paese, reali criticità.

Parole chiave. Carboidrati; Fibra alimentare; Grassi polinsaturi; Nutrizione; Polifenoli; Prevenzione.

BIBLIOGRAFIA

- Howard BV, Van Horn L, Hsia J, et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative randomized controlled dietary modification trial. *JAMA* 2006;295:655-66.
- Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. **Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease.** *Am J Clin Nutr* 2010;91:535-46. **Una metanalisi che ha documentato la scarsa correlazione tra apporto alimentare di grassi saturi e rischio cardiovascolare.**
- Visioli F, Strata A. Milk, dairy products, and their functional effects in humans: a narrative review of recent evidence. *Adv Nutr* 2014;5:131-43.
- Soedamah-Muthu SS, Ding EL, Al-Delaimy WK, et al. Milk and dairy consumption and incidence of cardiovascular diseases and all-cause mortality: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2011;93:158-71.
- Nicklas TA, Qu H, Hughes SO, et al. Self-perceived lactose intolerance results in lower intakes of calcium and dairy foods and is associated with hypertension and diabetes in adults. *Am J Clin Nutr* 2011;94:191-8.
- Fattore E, Bosetti C, Brighenti F, Agostoni C, Fattore G. Palm oil and blood lipid-related markers of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of dietary intervention trials. *Am J Clin Nutr* 2014;99:1331-50.
- Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr* 2009;63(Suppl 2):S5-21.
- Hegsted DM, Ausman LM, Johnson JA, Dallal GE. Dietary fat and serum lipids: an evaluation of the experimental data. *Am J Clin Nutr* 1993;57:875-83.
- Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL, et al. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1425-32.
- Guasch-Ferre M, Hu FB, Martinez-Gonzalez MA, et al. Olive oil intake and risk of cardiovascular disease and mortality in the Predimed study. *BMC Med* 2014;12:78.
- Visioli F, Bernardini E. Extra virgin olive oil's polyphenols: biological activities. *Curr Pharm Des* 2011;17:786-804.
- Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA* 2006;296:1885-99.
- Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Lancet* 1999;354:447-55.
- von Schacky C. Omega-3 fatty acids in cardiovascular disease – an uphill battle. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2015;92:41-7.
- Huo Y, Li J, Qin X, et al. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in china: the CSPPT randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313:1325-35.
- Clarke R, Frost C, Collins R, Appleby P, Peto R. Dietary lipids and blood cholesterol: quantitative meta-analysis of metabolic ward studies. *BMJ* 1997;314:112-7.
- Bjermo H, Iggman D, Kullberg J, et al. Effects of n-6 PUFAs compared with SFAs on liver fat, lipoproteins, and inflammation in abdominal obesity: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2012;95:1003-12.
- Farvid MS, Ding M, Pan A, et al. **Dietary linoleic acid and risk of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies.** *Circulation* 2014;130:1568-78.

Una metanalisi degli effetti dell'apporto alimentare di omega-6 sul rischio cardiovascolare.

19. Mahendran Y, Agren J, Uusitupa M, et al. Association of erythrocyte membrane fatty acids with changes in glycemia and risk of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2014;99:79-85.

20. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279-90.

Uno studio randomizzato degli effetti della modificazione dietetica in stile mediterraneo su vari endpoint clinici.

21. Johnson GH, Fritsche K. Effect of dietary linoleic acid on markers of inflammation in healthy persons: a systematic review of randomized controlled trials. *J Acad Nutr Diet* 2012;112:1029-41.

22. Marangoni F, Novo G, Perna G, et al. Omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acid levels are reduced in whole blood of Italian patients with a recent myocardial infarction: the AGE-IM study. *Atherosclerosis* 2014;232:334-8.

23. Sette S, Le Donne C, Piccinelli R, Arcella D, Turrini A, Leclercq C. The third Italian national food consumption survey, INRAN-SCAI 2005-06 - part 1: Nutrient intakes in Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21:922-32.

Una valutazione metodologicamente accurata dei consumi di alimenti e nutrienti in Italia.

24. Spence JD, Jenkins DJ, Davignon J. Egg yolk consumption and carotid plaque. *Atherosclerosis* 2012;224:469-73.

25. Knopp RH, Retzlaff B, Fish B, et al. Effects of insulin resistance and obesity on lipoproteins and sensitivity to egg feeding. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1437-43.

26. Augustin LS, Kendall CW, Jenkins DJ, et al. Glycemic index, glycemic load and glycemic response: An International Scientific Consensus Summit from the International Carbohydrate Quality Consortium

(ICQC). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015 May 16 [Epub ahead of print].

27. Hu J, La Vecchia C, Augustin LS, et al. Glycemic index, glycemic load and cancer risk. *Ann Oncol* 2013;24:245-51.

28. Kelishadi R, Mansourian M, Heidari-Beni M. Association of fructose consumption and components of metabolic syndrome in human studies: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition* 2014;30:503-10.

29. David Wang D, Sievenpiper JL, de Souza RJ, et al. Effect of fructose on postprandial triglycerides: a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Atherosclerosis* 2014;232:125-33.

30. Te Morenga L, Mallard S, Mann J. Dietary sugars and body weight: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials and cohort studies. *BMJ* 2013;346:e7492.

Una valutazione globale degli effetti del saccarosio sul peso corporeo, in sostituzione isocalorica o in aggiunta alle altre fonti energetiche.

31. Te Morenga LA, Howatson AJ, Jones RM, Mann J. Dietary sugars and cardiometabolic risk: Systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of the effects on blood pressure and lipids. *Am J Clin Nutr* 2014;100:65-79.

32. Yang Q, Zhang Z, Gregg EW, Flanders WD, Merritt R, Hu FB. Added sugar intake and cardiovascular diseases mortality among us adults. *JAMA Intern Med* 2014;174:516-24.

33. Poli A, Marangoni F, Avogaro A, et al. Moderate alcohol use and health: a consensus document. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23:487-504.

34. Visioli F. The resveratrol fiasco. *Pharmacol Res* 2014;90:87.

35. Liu L, Wang S, Liu J. Fiber consumption and all-cause, cardiovascular, and cancer mortalities: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Mol Nutr Food Res* 2015;59:139-46.

36. Wong JM, de Souza R, Kendall CW, Emam A, Jenkins DJ. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:235-43.

37. O'Donnell M, Mente A, Yusuf S. Sodium and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2014;371:2137-8.

38. Adler AJ, Taylor F, Martin N, Gottlieb S, Taylor RS, Ebrahim S. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD009217.

39. Crippa A, Discacciati A, Larsson SC, Wolk A, Orsini N. Coffee consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: a dose-response meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2014;180:763-75.

40. Ochiai R, Sugiura Y, Otsuka K, Katsuragi Y, Hashiguchi T. Coffee bean polyphenols ameliorate postprandial endothelial dysfunction in healthy male adults. *Int J Food Sci Nutr* 2015;66:350-4.

41. Richard D, Kefi K, Barbe U, Poli A, Bausero P, Visioli F. Weight and plasma lipid control by decaffeinated green tea. *Pharmacol Res* 2009;59:351-4.

42. Visioli F, Bernaert H, Corti R, et al. Chocolate, lifestyle, and health. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2009;49:299-312.

43. Pribis P, Shukitt-Hale B. Cognition: the new frontier for nuts and berries. *Am J Clin Nutr* 2014;100(Suppl 1):347S-352S.

44. Koloverou E, Esposito K, Giugliano D, Panagiotakos D. The effect of Mediterranean diet on the development of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of 10 prospective studies and 136,846 participants. *Metabolism* 2014;63:903-911.

45. Simopoulos AP, Visioli F. More on Mediterranean diets. Basel: Karger AG, 2007.

46. Alberti-Fidanza A, Fidanza F. Mediterranean adequacy index of Italian diets. *Public Health Nutr* 2004;7:937-41.

47. Gudzone KA, Doshi RS, Mehta AK, et al. Efficacy of commercial weight-loss programs: an updated systematic review. *Ann Intern Med* 2015;162:501-12.