

il Diabete

Vol. 36, N. 2, luglio 2024



– RASSEGNE

Lo screening del diabete di tipo 1 in Italia, il progetto propedeutico e le implicazioni pratiche

Alimenti e prevenzione delle malattie cardiovascolari

– EDITORIALI

I trigliceridi come fattore di rischio cardiovascolare

– AGGIORNAMENTI IN TEMA DI OBESITÀ

Lipodistrofie: quando magro non è sinonimo di metabolicamente sano

– AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA

Effetti benefici di un nuovo composto omega-3

– JOURNAL CLUB

– MEDICINA TRASLAZIONALE

Medicina rigenerativa e diabete di tipo 1: i progressi della bioingegneria applicati alla sostituzione della funzione beta-cellulare

– AGGIORNAMENTO IN TEMA DI TECNOLOGIE

Smartwatch, activity tracker e salute nella persona con diabete



il Diabete

Organo ufficiale della
Società Italiana di Diabetologia

Direttore Scientifico

Sebastiano Squatrito (Catania)

Co-direttori

Luca D'Onofrio (Roma, YoSID)

Carla Greco (Modena, YoSID)

Gloria Formoso (Chieti)

Lucia Frittitta (Catania)

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Comitato di Redazione

Benedetta Bonora (Padova)

Fabio Broglio (Torino)

Stefano Ciardullo (Milano)

Francesca Cinti (Roma-Cattolica)

Giuseppe Daniele (Pisa)

Angela Dardano (Pisa)

Ilaria Dicembrini (Firenze)

Antonio Di Pino (Catania)

Francesca Fiory (Napoli)

Luigi Laviola (Bari)

Anna Leonardini (Bari)

Roberta Lupoli (Napoli-Federico II)

Ernesto Maddaloni (Roma-Sapienza)

Daria Maggi (Roma-Campus)

Alessandro Mantovani (Verona)

Lorella Marselli (Pisa)

Matteo Monami (Firenze)

Mario Luca Morieri (Padova)

Antonio Nicolucci (Pescara)

Emanuela Orsi (Milano)

Pia Clara Pafundi (Napoli-Vanvitelli)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Francesca Porcellati (Perugia)

Ivana Rabbone (Torino)

Elena Succurro (Catanzaro)

Dario Tuccinardi (Roma-Campus)

Responsabili di Redazione

Andrea Tumminia (Catania)

Agostino Milluzzo (Catania)

Rosario Le Moli (Catania)

CONSIGLIO DIRETTIVO SID

Presidente

Angelo Avogaro (Padova)

Presidente Eletto

Raffaella Buzzetti (Roma)

Tesoriere

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Segretario

Saula Vigili de Kreutzenberg (Padova)

Consiglieri

Gloria Formoso (Chieti)

Mariangela Ghiani (Cagliari)

Luigi Laviola (Bari)

Giuseppe Lepore (Bergamo)

Maria Ida Maiorino (Napoli)

Raffaele Napoli (Napoli)

Andrea Natali (Pisa)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Salvatore Piro (Catania)

Sabrina Prudente (Roma)

Elena Succurro (Catanzaro)

UFFICIO DI PRESIDENZA SID 2022-2024

Angelo Avogaro (Padova)

Agostino Consoli (Chieti)

Raffaella Buzzetti (Roma)

Sommario

– **RASSEGNE** A CURA DI LUCIA FRITTITTA E SEBASTIANO SQUATRITO

67 **Lo screening del diabete di tipo 1 in Italia, il progetto propedeutico e le implicazioni pratiche**

Valentina Tiberi, Umberto Agrimi, Riccardo Bonfanti, Emanuele Bosi, Dario Iafusco, Enza Mozzillo, Carlo Ripoli, Antonio D'Avino, Flavia Pricci, Olimpia Vincentini, Marco Silano, Valentino Cherubini

78 **Alimenti e prevenzione delle malattie cardiovascolari**

Olga Vaccaro, Annalisa Giosuè, Marilena Vitale

92 – **EDITORIALI** A CURA DI SEBASTIANO SQUATRITO

I trigliceridi come fattore di rischio cardiovascolare

Mario Luca Morieri

103 – **AGGIORNAMENTI IN TEMA DI OBESITÀ** A CURA DI LUCIA FRITTITTA

Lipodistrofie: quando magro non è sinonimo di metabolicamente sano

Lavinia Palladino, Giovanni Ceccarini, Donatella Gilio, Silvia Magno, Caterina Pelosini, Melania Paoli, Maria Rita Sessa, Ferruccio Santini

113 – **AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

Effetti benefici di un nuovo composto omega-3

115 – **JOURNAL CLUB** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

121 – **MEDICINA TRASLAZIONALE: APPLICAZIONI CLINICHE DELLA RICERCA DI BASE**

A CURA DI CARLA GRECO E LUCA D'ONOFRIO PER IL GRUPPO YoSID

Medicina rigenerativa e diabete di tipo 1: i progressi della bioingegneria applicati alla sostituzione della funzione beta-cellulare

Cataldo Pignatelli, Alessia Neroni, Francesco Campo, Matteo Monieri, Francesca Servidio, Alessia Nolli, Camilla Teruzzi, Sofia Cochi, Antonio Citro

145 – **AGGIORNAMENTO IN TEMA DI TECNOLOGIE** A CURA DI GLORIA FORMOSO

Smartwatch, activity tracker e salute nella persona con diabete

Andrea Di Blasio, Leandro Ditali, Maria Pompea Antonia Baldassarre, Gloria Formoso

il Diabete

Vol. 36, N. 2, luglio 2024

Direzione Scientifica

Sebastiano Squatrito, Catania

Direttore Responsabile

Mattia Righi

Associato all'Unione Stampa Periodica Italiana



Copyright © 2024 SID

Società Italiana di Diabetologia

CC BY 4.0 License

ISBN online 979-12-5477-486-1

ISSN online 1720-8335

DOI 10.30682/ildia2402

Nessuna parte può essere duplicata o riprodotta senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.

Fondazione Bologna University Press

Via Saragozza 10, 40123 Bologna

tel. (+39) 051 232 882

e-mail: info@buponline.com

www.buponline.com

Periodico riconosciuto "di elevato valore culturale" dal Ministero per i Beni e le Attività Culturali

Autorizzazione Tribunale di Milano

n. 706 del 2/11/1988

Avvertenza ai lettori

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio e impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, e invita il lettore a controllarne personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

Alimenti e prevenzione delle malattie cardiovascolari

Nutrition and cardiovascular disease

Olga Vaccaro, Annalisa Giosuè, Marilena Vitale

Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia,
Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildiaz402b>

ABSTRACT

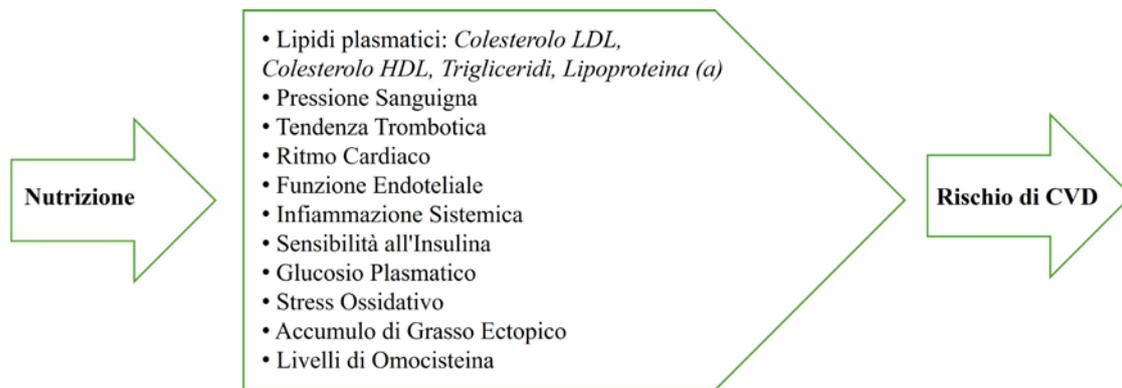
We review the evidence for food choices aimed at reducing cardiovascular disease (CVD). Low consumption of red meat, processed meat, and salt and increased intake of plant-based foods – whole grains, fruits, vegetables, legumes, and nuts – are linked with reduced CV risk. The same applies for the replacement of animal and tropical fats with olive oil and polyunsaturated fat rich oils. Moderate consumption of wine, coffee and tea is associated with a reduced CV risk, whereas soft drinks substantially increase CV risk. New data support the replacement of high glycemic index (GI) foods with whole grains and low GI foods, and a moderate consumption of fermented dairy as appropriate choices for the reduction of CVD.

KEYWORDS

Coronary heart disease, cardiovascular disease, prevention, nutrition, food choices.

Le malattie cardiovascolari (CVD) rimangono tra le prime cause di mortalità e morbilità e sono in aumento nei paesi emergenti. La relazione tra nutrizione e CVD è stata ampiamente studiata nell'ultimo secolo e, anche se molti aspetti rimangono da chiarire, è tuttavia evidente che la dieta abituale è tra i principali fattori che modulano il rischio cardiovascolare (1). Inizialmente l'attenzione è stata attratta dalla relazione tra grassi della dieta e lipidi plasmatici, ma successivamente si è compreso che la

composizione della dieta modula il rischio di malattia cardiovascolare arteriosclerotica attraverso molteplici effetti sui maggiori fattori di rischio, i.e. pressione arteriosa, ritmo cardiaco, coagulazione, omeostasi glicemica ed insulino-resistenza, stress ossidativo, infiammazione subclinica, funzione endoteliale, microbioma ecc. (Fig. 1) (2). La ricerca sulla relazione tra dieta e salute ha spostato sempre di più l'attenzione dai nutrienti della dieta agli alimenti ed ai modelli alimentari (3). Questo è giustificato dal fatto che la forma fisica degli alimenti (matrice), la specifica combinazione tra macro/micronutrienti e composti bioattivi non-nutrienti ha un ruolo importante nel determinare gli effetti metabolici e l'impatto sulla salute, al di là della composizione in nutrienti. Inoltre, altri fattori come la combinazione degli alimenti nel pasto, i metodi di cottura ed i processi industriali a cui sono sottoposti, possono modulare la biodisponibilità di nutrienti e composti bioattivi ed i loro effetti metabolici. Questo approccio presenta anche l'indubbio vantaggio di facilitare la comunicazione e la traduzione dei risultati della ricerca in raccomandazioni cliniche fruibili da personale medico non specializzato e dal pubblico laico. In questo articolo saranno esaminate le recenti evidenze sulla relazione tra alimenti/gruppi alimentari ed incidenza e mortalità per cardiopatia ischemica (CHD) o malattie cardiovascolari (CVD), le più comuni e severe manifestazioni della arteriosclerosi.

Figura 1 ♦ Meccanismi biologici intermedi che mediano la relazione tra dieta e malattie cardiovascolari (CVD). Mod. da (2)

ALIMENTI DI ORIGINE VEGETALE

Legumi - Molte, anche se non tutte, metanalisi di studi prospettici mostrano una relazione inversa tra consumo di legumi e incidenza di CHD (4-5). Prendendo come riferimento la categoria di non-consumo, un consumo di circa 100g di legumi a settimana (una porzione) si associa ad una riduzione del 9% della incidenza di CHD (4), l'effetto protettivo aumenta con la quantità di legumi consumata con una riduzione del rischio di circa il 14% per un consumo di 400g a settimana (quattro porzioni) (4-5). I risultati sono qualitativamente simili per l'incidenza di eventi CV; mentre nessuna relazione significativa è riportata con la mortalità per CHD o CVD (4). Una recente revisione sistematica ha riportato una significativa riduzione del rischio CV per una sostituzione di circa 50g di carne rossa o processata con circa 125g di legumi (6). L'effetto protettivo dei legumi è supportato anche da altre linee di evidenza. I legumi, oltre all'alto contenuto proteico, sono una fonte di fibre viscosi che hanno documentati effetti benefici sui lipidi plasmatici e sulla risposta glicemica ed insulinemica post-prandiale (7); inoltre, sono ricchi di micronutrienti (potassio, magnesio e folati) e di composti fenolici che hanno documentati effetti benefici su molti fattori di rischio cardiovascolare. Diversi studi controllati e randomizzati hanno dimostrato che il consumo di legumi si associa ad una riduzione del colesterolo LDL, della apolipoproteina B, un marcatore di rischio CV, della glicemia e della emoglobina glicata, della insulino-sensibilità, della pressione arteriosa, e dei marcatori della infiammazione (5). Una ulteriore considerazione riguarda l'impatto ambientale. I legumi sono una fonte proteica sostenibile in quanto la produzione si associa ad un basso

livello di emissione di gas serra e di bassa impronta idrica ed arricchiscono il suolo attraverso la fissazione dell'azoto riducendo l'uso di fertilizzanti. Alla luce di queste evidenze, un consumo di legumi fino a quattro porzioni a settimana, cioè maggiore di quanto attualmente raccomandato dalle società di cardiologia (8-9), dovrebbe essere incoraggiato; in particolare se i legumi sono utilizzati in sostituzione della carne rossa e processata e di alimenti ad alto indice glicemico, ricchi di amidi e zuccheri, che, al contrario, si associano ad un aumento del rischio CV.

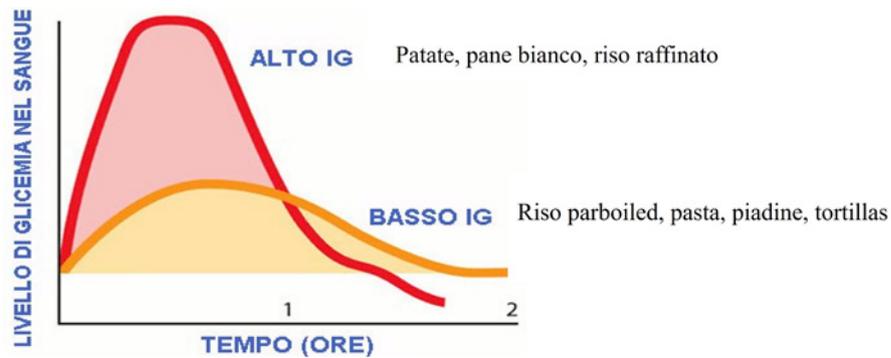
Frutta e verdura - Dalla maggior parte degli studi di coorte emerge una relazione inversa tra consumo di frutta e verdura ed incidenza di eventi cardiovascolari fatali e non fatali (4, 10-11). Un elevato consumo di verdure (quintile più alto) rispetto ad uno scarso consumo di questi alimenti (quintile più basso) si associa ad una riduzione di incidenza di CHD tra 8% e 18% con una riduzione massima del 21% per un consumo di circa 400g al giorno (due porzioni) e ad una riduzione fino al 34% della mortalità per CHD, i dati sono simili per CVD (4, 10-11). Tuttavia, questo effetto benefico non è condiviso da alcuni vegetali ricchi di amido e con elevato indice glicemico come ad esempio le patate. Anche il consumo di frutta fresca è associato ad una riduzione importante della incidenza e mortalità per CHD e CVD, ma i dati presentano una maggiore eterogeneità. Le più recenti ed esaustive metanalisi indicano che un consumo di circa 400g al giorno di frutta fresca (due porzioni al giorno) si associa ad una riduzione del 10% della incidenza e 21% della mortalità per CHD. Queste quantità si associano anche con una riduzione del 21% della incidenza di CVD e del 32% della mortalità per CVD (4, 10-11). Effetti protettivi sono anche riportati per i succhi di sola frutta,

ma si perdono se si consumano succhi di frutta addizionati di zucchero, o frutta in scatola o sciroppata; alimenti che invece sono associati ad un aumento documentato del rischio cardiovascolare (3-4, 12). Le persone che consumano una dieta ricca di frutta e verdura spesso hanno uno stile di vita salutare, per esempio più probabilmente sono non fumatori, praticano esercizio fisico ecc. e questo potrebbe confondere l'interpretazione dei risultati degli studi di osservazione, tuttavia, ci sono diversi meccanismi biologicamente plausibili che supportano il ruolo protettivo del consumo di frutta e verdura. Frutta e verdure sono ricche di fibre solubili ed insolubili che hanno un ruolo documentato nel migliorare i maggiori fattori di rischio cardiovascolare (i.e. lipidi, glucosio, insulino-sensibilità) sia a digiuno, che nella fase post-prandiale (7). Inoltre, sono ricche di potassio e povere di sodio ed il rapporto potassio/sodio della dieta è stato consistentemente associato a livelli più bassi di pressione arteriosa, un maggiore fattore di rischio CV. Infine, frutta e verdura sono ricche di polifenoli il cui consumo ha effetti antiossidanti, migliora l'omeostasi glicemica, riduce i lipidi plasmatici e l'infiammazione sistemica ed interagisce con il microbiota intestinale favorendo lo sviluppo di ceppi batterici con effetti metabolici positivi (13-14). Sulla base di queste evidenze si può raccomandare il consumo quotidiano di due porzioni di circa 200g rispettivamente di frutta e di verdure come una misura efficace per la prevenzione delle malattie CV.

Cereali - Sono i maggiori costituenti della dieta ed includono numerosi ed eterogenei alimenti. Dal punto di vista nutrizionale si possono identificare tre maggiori categorie: cereali raffinati con elevato indice glicemico (ad esempio pane bianco e riso bianco), cereali raffinati con basso indice glicemico (per esempio pasta, riso parboiled, tortillas), cereali integrali. Questi alimenti differiscono per la velocità di digestione ed assorbimento dei carboidrati in essi contenuti che, a sua volta, modula la risposta metabolica. Questa caratteristica viene misurata dall'indice glicemico (GI) che è appunto la misura standardizzata della velocità e della entità della risposta glicemica a 50g di carboidrati consumati sotto forma di specifici alimenti (Fig. 2) (15). Il GI è basso se <55, intermedio se tra 56 e 69, alto se >=70. La quantità di cereali consumata moltiplicata per l'indice glicemico degli alimenti viene definita carico glicemico. Diverse metanalisi di studi prospettici riportano un aumento del rischio cardiovascolare con l'aumento dell'indi-

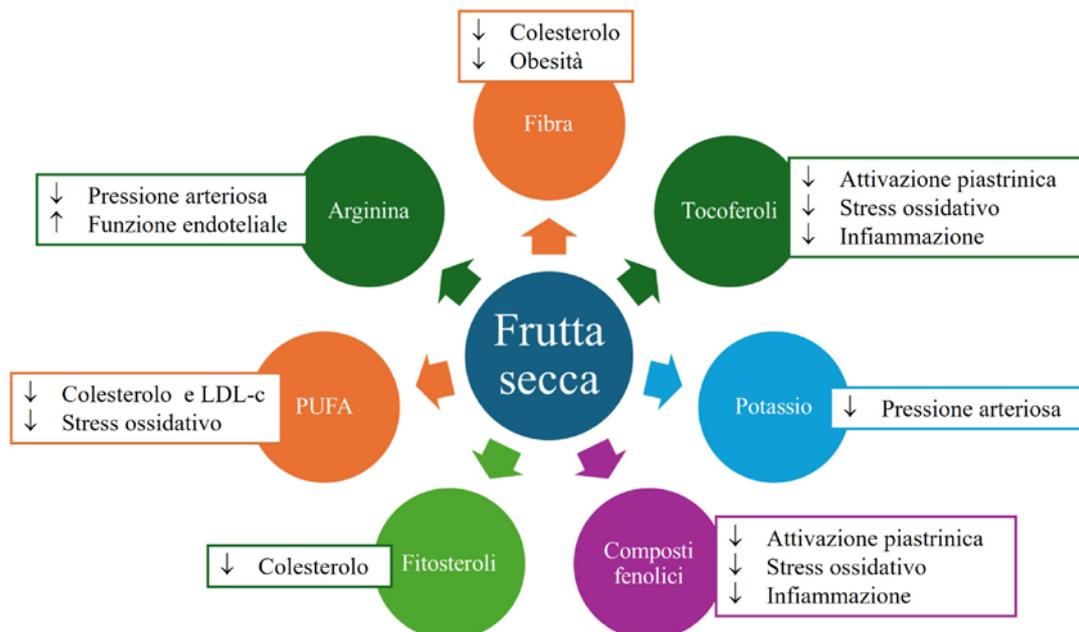
ce glicemico della dieta, il ruolo del carico glicemico è più discusso. Un recente studio condotto su 137.851 partecipanti di diversi continenti con un follow-up medio di 9,5 anni riporta un aumento del rischio di eventi CV fatali e non fatali del 21% nelle persone senza precedenti eventi e del 51% nelle persone con precedenti eventi (16) associato a diete ad alto indice glicemico rispetto a diete a basso indice glicemico (i.e. quintile più alto verso quintile più basso). Un consumo giornaliero di circa 98g di cereali ad alto indice glicemico si associa ad un aumento del 66% del rischio di CHD (17). Gli effetti negativi degli alimenti ad alto indice glicemico sono in larga parte la conseguenza del rapido assorbimento dei carboidrati in essi contenuti che induce un rapido ed elevato picco glicemico post-prandiale che, a sua volta, influenza altre vie metaboliche (risposta insulinemica, lipidi, insulino-sensibilità, stress ossidativo ecc.) in senso pro-aterogeno (18). Per quanto riguarda i cereali integrali (pane integrale, riso integrale, farro, orzo, avena ecc.) consistenti evidenze indicano che il loro consumo è associato ad una riduzione del rischio di CHD tra il 26% ed il 34%; una riduzione significativa di circa 8% è già osservabile per un consumo giornaliero di circa 30g. Gli effetti protettivi sono mediati dal miglioramento di molteplici fattori di rischio come insulino-sensibilità, lipidi, infiammazione, stress ossidativo e sono dovuti in larga parte al contenuto in fibre insolubili che raggiungendo il colon indigerite, vengono degradate dai batteri intestinali producendo acidi grassi a catena corta (acetato, butirrato, propionato) con effetti benefici sul metabolismo glucidico e lipidico (7, 19). Pertanto, per la prevenzione delle malattie CV è appropriato consumare con moderazione cereali raffinati ed altri alimenti ad alto indice glicemico, limitando il consumo a due porzioni a settimana e dando la preferenza a cereali raffinati a basso indice glicemico e cereali integrali che dovrebbero essere consumati quotidianamente.

Frutta secca con guscio - La frutta secca è molto nutriente ed è stata consumata dall'uomo fin da tempi antichissimi. In questo gruppo alimentare sono compresi diversi frutti e semi, quelli più comunemente consumati sono mandorle, noci, nocciole, anacardi, arachidi, noci del Brasile, pistacchi, pinoli, noci di macadamia. Le evidenze disponibili sono concordi nel documentare un effetto protettivo del consumo abituale di frutta secca sulla incidenza e mortalità per malattie cardiovascolari. Metanalisi di studi prospettici hanno dimostrato che il consumo abi-

Figura 2 ◆ Indice Glicemico (IG) di diversi alimenti

tuale di frutta secca sia associa ad una riduzione del 19% e 25% di incidenza e mortalità per CVD rispettivamente, e ad una riduzione del 24% e 27% della incidenza e mortalità per CHD. Ci sono anche evidenze, sebbene meno numerose, di un effetto protettivo verso lo stroke e la fibrillazione atriale (4, 21). In una metanalisi di studi prospettici che ha valutato la relazione dose-risposta il consumo abituale di 28g di noci si associa ad una riduzione media del 25 % della incidenza di CHD, i dati su CVD sono simili (4). Nello studio PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterranea), uno studio di intervento randomizzato, 7000 persone ad alto rischio cardiovascolare sono state assegnate ad una dieta mediterranea con aggiunta di olio di oliva extrav-

gine (EVO), oppure frutta secca, oppure ad una dieta di controllo ridotta in grassi. Rispetto al gruppo di controllo il gruppo assegnato a frutta secca ha sperimentato, in cinque anni di osservazione, una riduzione del 30% della incidenza di eventi cardiovascolari, simile a quella osservata nel gruppo assegnato alla aggiunta di EVO (22). Per quanto riguarda i possibili meccanismi, studi in vitro ed in vivo hanno documentato che la frutta secca, oltre ad essere una fonte di fibre, i cui effetti sono stati già discussi (7), contiene una varietà di altre sostanze (acidi grassi polinsaturi, composti fenolici, minerali e vitamine) che hanno effetti benefici documentati sui maggiori fattori di rischio CV, sulla funzione endoteliale, lo stress ossidativo

Figura 3 ◆ Principali componenti bioattivi della frutta secca con proprietà protettive sul rischio cardiovascolare. Mod. da (21)

e l'infiammazione (Fig. 3). Il contenuto di questi componenti varia a seconda dei diversi frutti e può subire modifiche con la conservazione ed i processi industriali che ne riducono la biodisponibilità (21). Entrare nei dettagli è al di là dello scopo di questa rassegna. Al momento, il consumo abituale di una manciata (circa 30g) di frutta secca mista, non salata, è una misura raccomandata per la prevenzione primaria e secondaria delle malattie CV (8-9).

Alimenti di origine animale

Carne - La relazione tra consumo di carne e CHD è stata esplorata da due metanalisi di studi prospettici, entrambe indicano un eccesso di rischio di eventi coronarici fatali e non fatali associato al consumo abituale di carne. Per ogni aumento di 100g al giorno nel consumo di carne il rischio di CHD aumenta del 25% ed un incremento significativo è riportato anche per l'incidenza di CVD, mentre non si osserva nessuna relazione significativa con la mortalità per CHD/CVD (4). In questi lavori c'è una forte eterogeneità tra gli studi analizzati legata principalmente al fatto che non si fa distinzione tra i vari tipi di carne. La carne dal punto di vista nutrizionale è classificata come rossa (vitello, maiale, montone) o bianca (pollo, tacchino, coniglio), inoltre le carni possono essere consumate fresche o processate. Le principali caratteristiche nutrizionali dei diversi tipi di carne sono riportate in tabella 1. Inoltre, i metodi di cottura sono differenti per i diversi tipi di carne. Tutte queste differenze hanno una ricaduta sul profilo di rischio

cardiovascolare e l'occorrenza di eventi; pertanto, è necessario rivedere le evidenze relative ai diversi tipi di carne.

Per le carni processate due su tre metanalisi di studi prospettici indicano un aumento del rischio di CHD, il consumo giornaliero di una porzione di 50g si associa ad un aumento della incidenza di CHD tra il 27% ed il 44%. Una terza metanalisi non riporta relazione significativa con la incidenza di cardiopatia ischemica, ma riporta un aumento della mortalità cardiovascolare associato ad un elevato consumo di carne processata, in linea con altre tre metanalisi che hanno guardato alla mortalità CV (4). Il rischio relativo per un consumo alto verso un consumo basso (quintile 5 verso quintile 1) varia tra 1,02 e 1,27.

I dati relativi alla carne rossa non processata sono meno concordi, su tre metanalisi che esplorano la relazione con CHD, solo una riporta un aumento significativo del 27% della incidenza di CHD per un consumo quotidiano di circa 100g, le altre due non riportano nessuna associazione. Se si guarda agli esiti cardiovascolari nel loro complesso, tuttavia, le tre metanalisi concordemente riportano un aumento significativo della mortalità CV per un consumo giornaliero di 100g di carne rossa. In linea con questi dati, altri studi riportano una riduzione significativa del rischio CV se si riduce il consumo di carne rossa di tre porzioni a settimana. In questo contesto è anche utile ricordare che gli studi che hanno valutato l'effetto della sostituzione di carne rossa con alimenti proteici di origine vegetale (legumi, frutta secca, cereali integrali) o derivati

Tabella 1 ♦ **Composizione nutrizionale (espressa per 100g) di diverse tipologie di carne**

	Carne rossa	Carne processata	Carne bianca
Energia (Kcal)	127	385	100
Proteine (g)	20.5	25.4	23.3
Lipidi (g)	5.0	31.0	0.8
<i>Acidi grassi saturi (g)</i>	1.94	10.47	0.3
<i>Acidi grassi monoinsaturi (g)</i>	1.9	14.5	0.22
<i>Acidi grassi polinsaturi (g)</i>	1.15	3.0	0.3
Colesterolo (mg)	71	104	60
Carboidrati (g)	0	0	0
Sodio (mg)	41	1560	33
Potassio (mg)	330	657	370
Magnesio (mg)	20	21	32
Ferro (mg)	1.9	1.2	0.4

Banca dati di composizione degli alimenti, CREA

del latte, hanno documentato una riduzione significativa del rischio cardiovascolare (23). Per la carne bianca gli studi sono meno numerosi e più eterogenei; recenti metanalisi di studi prospettici riportano una associazione neutra con incidenza o mortalità per CHD/CVD (24-25).

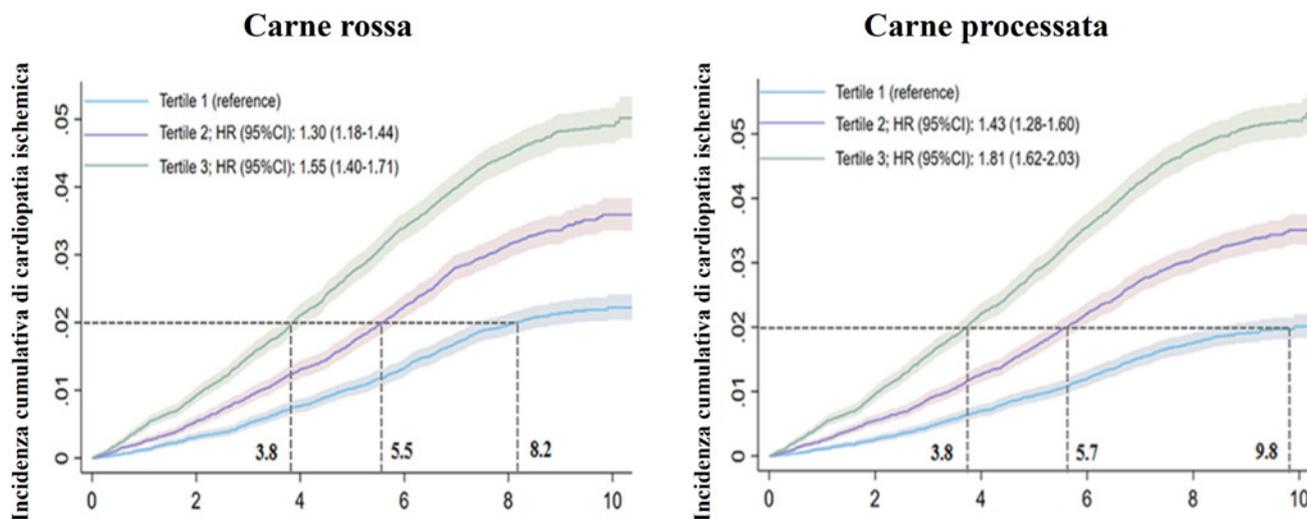
Per quanto riguarda la plausibilità biologica di questi dati occorre considerare che la carne bianca, rispetto alla carne rossa, a parità di peso è caratterizzata da minore contenuto di colesterolo, acidi grassi saturi e ferro eme (Tab. 1) che sono tutti associati ad aumento del rischio cardiovascolare. Inoltre, le carni processate, rispetto a quelle non processate, contengono più calorie, più colesterolo e più grassi saturi e naturalmente sale, nitrati ed altri additivi necessari per la conservazione (Tab. 1) che hanno effetti negativi ben documentati, soprattutto il sale, su omeostasi pressoria, insulino-sensibilità e funzione endoteliale. Studi recenti di metabolomica hanno identificato specifici marcatori del consumo di carne rossa e processata, la maggior parte riguarda lipidi e lipoproteine, ma anche aminoacidi aromatici e ramificati e trimetilammina (26-27). Un recente studio condotto su una biobanca del Regno Unito ha documentato la relazione tra la concentrazione plasmatica di questi marcatori e l'incidenza di cardiopatia ischemica (27); individui nel tertile più alto, rispetto ad individui nel tertile più basso presentavano un aumento dell'incidenza di CHD di 55% e 81% rispettivamente per la carne rossa e la carne processata (Fig. 4). Per quanto questi dati non facciano

piena luce sui meccanismi molecolari attraverso cui il consumo di carni rosse e processate promuove l'aterogenesi, tuttavia forniscono supporto all'ipotesi di una relazione causa effetto.

In conclusione, le carni processate dovrebbero essere consumate occasionalmente; per le carni rosse non processate le evidenze sono meno stringenti, ma nel complesso suggeriscono che il consumo dovrebbe essere limitato a due porzioni a settimana. Carni bianche, derivati del latte, ed alimenti vegetali (principalmente legumi, ma anche frutta secca e cereali integrali) dovrebbero essere usati quotidianamente come fonti proteiche alternative più salutari e più ecosostenibili.

Pesce - Un consumo moderato di pesce è significativamente associato ad una ridotta incidenza e mortalità per malattie coronariche e CV in diverse metanalisi di studi prospettici (4, 28). Tuttavia, c'è una significativa eterogeneità tra gli studi analizzati, e questo, insieme ad altre evidenze, suggerisce la possibilità che la relazione con le malattie cardiovascolari possa variare con il tipo di pesce e/o con le procedure di cottura utilizzate in diverse aree geografiche e contesti culturali (28-30). Per quanto riguarda le quantità, una metanalisi dose-risposta di 15 studi di coorte riporta una riduzione del 12% nell'incidenza di CHD per un consumo di 4 porzioni di pesce a settimana (circa 100g al giorno) altri studi indicano che anche un consumo inferiore (100-150g a settimana) si associa ad

Figura 4 ♦ Relazione tra la concentrazione plasmatica (tertili) di metaboliti di carne rossa o processata ed incidenza di cardiopatia ischemica



effetti protettivi statisticamente significativi anche se di minore entità (riduzione del 4-7% del rischio di CHD). Per un consumo superiore a 3-4 porzioni/settimana i dati sono meno chiari, una metanalisi di Jayedi riporta una relazione ad U suggerendo che per consumi alti la relazione possa spostarsi verso una associazione neutra o addirittura verso un aumento del rischio (29). Questo dato non si conferma in una successiva metanalisi che riporta una relazione lineare e inversa con gli eventi coronarici per un consumo di pesce al di sopra di 40g al giorno. I benefici del consumo di pesce sono attribuiti principalmente al contenuto di acidi grassi polinsaturi omega-3 che contribuiscono a controllare i trigliceridi plasmatici e l'infiammazione ed hanno proprietà antitrombotiche. Il contenuto in omega-3 è particolarmente elevato nel pesce grasso (pesce azzurro) e ci sono evidenze che i benefici cardiovascolari associati al consumo di pesce siano in larga parte da attribuire al consumo di pesci grassi (31). In sintesi, i dati indicano che consumare due/quattro porzioni di 150g di pesce a settimana riduce il rischio cardiovascolare. Per assunzioni più elevate sono emerse incoerenze che vanno chiarite approfondendo il ruolo di modalità di cottura, tipologia di pesce e contesti culturali associati al consumo di pesce. Per il momento, considerato anche l'impatto ecologico del consumo di pesce e l'evidenza favore del pesce grasso, è appropriato consigliare un consumo di due-quattro porzioni a settimana, privilegiando pesce azzurro di piccola taglia.

Uova - Diverse, anche se non tutte, le metanalisi di studi prospettici indicano che un consumo moderato di uova (uno al giorno) non si associa ad un aumento significativo del rischio di CHD/CVD, tuttavia la relazione dose-risposta non è lineare ed il rischio può aumentare per un consumo maggiore (4, 32). Le uova sono un alimento molto nutriente, contengono tutti gli aminoacidi essenziali, ma anche vitamine e minerali ed hanno un basso costo. La cautela nel consumo raccomandata per il passato nasce dal fatto che le uova sono ricche in colesterolo ed il loro consumo può contribuire ad innalzare la colesterolemia, il maggiore fattore di rischio CV. Tuttavia, la risposta al colesterolo della dieta è molto variabile ed in larga parte sotto il controllo genetico, le persone responsive presentano una insufficiente inibizione della sintesi endogena di colesterolo quando esposti ad una dieta ricca di colesterolo. Nella maggior parte delle persone che rispondo nor-

malmente, l'incremento della colesterolemia in risposta a 300-600mg di colesterolo introdotto con la dieta (il corrispondente di due uova) tre volte a settimana è modesto. Molti, ma non tutti, gli studi di osservazione ed i trials controllati e randomizzati che hanno valutato l'impatto del consumo di uova sui maggiori fattori di rischio CV, principalmente i lipidi plasmatici, non riportano un aumento della colesterolemia e degli altri fattori di rischio CV (pressione arteriosa, peso corporeo) in risposta ad un consumo moderato di uova (4, 32). L'apparente eterogeneità dei risultati di questi studi può essere spiegata da altre caratteristiche della dieta come contenuto di fibre e di grassi saturi. Le uova sono ricche in colesterolo, ma povere in grassi saturi e vengono consumate in contesti differenti: nei paesi asiatici sono generalmente consumate in pasti ricchi in vegetali e poveri in grassi saturi, mentre negli Stati Uniti e nell'Est Europa sono generalmente consumate insieme ad alimenti ricchi di grassi saturi e sale (burro, formaggi, latte) o carni processate (bacon, salsiccia ecc.). La combinazione con questi ultimi, piuttosto che il consumo di uova di per sé, può mediare l'aumento dei lipidi plasmatici e del rischio CV riportato in alcuni studi, soprattutto quelli condotti negli Stati Uniti. Pertanto, un consumo moderato di uova (fino ad uno al giorno) nel contesto di una dieta complessivamente povera di grassi saturi e ricca di fibre può essere consentito. Maggiore cautela occorre nelle persone con elevato rischio cardiovascolare, dislipidemia o con diabete.

Latte e derivati - Un elevato apporto di grassi saturi (SFA) è associato ad un aumento del rischio di malattie cardiovascolari mediato principalmente, dall'aumento del colesterolo plasmatico e dai suoi effetti aterogeni. Le principali società di cardiologia raccomandano che l'apporto energetico derivante dagli SFA non superi il 10% del totale (8-9). In questo contesto latte e derivati meritano attenzione perché sono una fonte importante di grassi saturi, largamente consumati in tutto il mondo (circa un quinto del totale negli Stati Uniti, 17-41% in Europa). Questo gruppo alimentare include prodotti con caratteristiche nutrizionali diverse che riguardano il contenuto di grassi, ma anche di altri nutrienti, il sale ed i metodi di preparazione (pastorizzazione, fermentazione, ecc.), tutti fattori che possono modulare l'impatto sulla salute cardiovascolare; pertanto, saranno riviste brevemente le evidenze relative ai singoli alimenti.

Per quanto riguarda il latte i dati nel complesso indicano una associazione neutra con eventi coronarici o cardiovascolari fatali e non fatali per un consumo fino a 200ml al giorno (4, 33). Per i prodotti fermentati (latte fermentato, formaggi e yogurt) sono disponibili due metanalisi di studi di coorte, entrambe riportano una relazione inversa tra consumo di prodotti fermentati ed incidenza di CVD, ed una relazione neutra con l'incidenza di CHD; la più recente ed esaustiva riporta una riduzione della incidenza di eventi cardiovascolari di circa il 17% associata al consumo di prodotti fermentati complessivamente considerati (34). Per il formaggio, in particolare, diverse metanalisi hanno riportato una associazione inversa con l'incidenza di CVD e CHD; due metanalisi che hanno valutato la relazione dose-risposta hanno mostrato una riduzione significativa di circa il 12% della incidenza di CHD per un consumo di 50g (una porzione standard di formaggio stagionato) al giorno (34). Per quanto riguarda lo yogurt le più recenti metanalisi riportano che un consumo giornaliero di circa 200g si associa con una riduzione di circa 8% del rischio di eventi cardiovascolari fatali e non fatali. I lavori che hanno valutato separatamente il consumo di prodotti a basso contenuto di grassi e prodotti interi non riportano significative differenze tra le due tipologie rispetto alla relazione con il rischio cardiovascolare.

L'evidenza che una dieta ricca in grassi saturi, di cui sono ricchi latte e derivati, contribuisce ad aumentare i livelli di colesterolo plasmatico, il più potente fattore di rischio CV, è il motivo per cui il consumo di latticini, specialmente quelli interi, è stato scoraggiato in passato. Tuttavia, nonostante l'elevato contenuto in acidi grassi saturi a lunga catena, alcuni dei quali si ritrovano anche nella carne (acido laurico, miristico, palmitico e stearico), latte e derivati contengono altri composti potenzialmente benefici per la salute CV come, ad esempio, acidi grassi saturi a media e corta catena, acidi grassi TRANS di derivazione naturale (i.e. prodotti dai ruminanti), acidi grassi polinsaturi, vitamine K1 e K2, e calcio (35). Queste caratteristiche nutrizionali possono spiegare il dato epidemiologico di una associazione neutra, o protettiva, con il rischio cardiovascolare nonostante l'elevato contenuto in grassi saturi. Un altro elemento da considerare è il ruolo dei probiotici contenuti nei prodotti fermentati (36-37). I probiotici promuovono la integrità dell'epitelio intestinale ed interagiscono con la flora intestinale modificandone la composizione e la funzione (36); favoriscono la crescita di ceppi batterici

che fermentano le fibre producendo acidi grassi a catena corta, specialmente butirrico, che riducono la produzione di citochine pro- infiammatorie, ed hanno effetti benefici su lipidi plasmatici, insulino-resistenza e pressione arteriosa (37). In sintesi, le evidenze supportano un moderato consumo di latte e formaggio (rispettivamente una tazza al giorno e, tre piccole porzioni a settimana) ed una porzione generosa di yogurt nella dieta quotidiana.

Grassi e condimenti - Le fonti alimentari di grassi sono definite in base alla composizione in acidi grassi (saturi, monoinsaturi o polinsaturi) (Tab. 2), ma i grassi e gli oli si differenziano anche per il contenuto di altri composti bioattivi come polifenoli, antiossidanti, vitamine e fitosteroli, con effetti dimostrati sulla salute cardiometabolica al di là della composizione in acidi grassi (38). Ci sono solide evidenze che il consumo di alimenti contenenti acidi grassi trans (acidi grassi che si formano dai grassi insaturi durante la cottura nei processi di preparazione di alcuni alimenti) si associa ad un aumento del rischio cardiovascolare. Una metanalisi di quattro studi prospettici ha dimostrato che un aumento del 2% della quantità di energia introdotta sotto forma di acidi grassi trans si associa ad un aumento del 23% della incidenza di CHD (39). Per quanto riguarda il burro le metanalisi di studi di coorte non riportano una associazione con l'incidenza di CHD/CVD per consumi alti verso consumi bassi. Occorre notare che gli studi metanalizzati sono pochi e che i consumi riportati sono quantitativamente modesti (da 9 a 25 grammi nei gruppi con consumo alto), pertanto questi dati non permettono di trarre conclusioni relative a consumi più elevati che sono abituali in molte popolazioni. Relativamente agli oli occorre distinguere l'olio di oliva, ricco in acidi grassi monoinsaturi (MUFA) dagli altri vegetali ricchi in acidi grassi polinsaturi (PUFA), soprattutto acido linoleico (Tab. 2). Tre metanalisi di studi prospettici che hanno esplorato la relazione tra consumo di olio di oliva ed incidenza di CHD, riportano una tendenza verso la riduzione, ma la significatività statistica si raggiunge solo in una, mentre gli studi che hanno preso in considerazione gli eventi cardiovascolari evidenziano in maniera concorde una riduzione significativa della incidenza di CVD (4, 38). In uno studio che ha valutato la relazione dose risposta un aumento di 5g nel consumo abituale di olio di oliva si associa ad una riduzione del 7% della incidenza di CHD, del 4% della incidenza di CVD e

Tabella 2 ♦ **Composizione in acidi grassi (espressa per 100g) di diversi grassi ed oli**

	Acidi grassi saturi	Monoinsaturi	n-6 PUFA	n-3 PUFA
Olio di canola	7	63	19	9
Olio di Cocco	82	6	2	0
Olio di mais	13	28	53	1
Burro	63	26	3	0
Lardo	39	45	10	1
Olio di oliva	14	73	10	1
Olio di palma	49	37	9	0
Olio di arachidi	17	46	32	0
Olio di soia	16	23	50	7
Olio di girasole (alto oleico)	10	84	4	0
Olio di girasole (alto linoleico)	11	33	50	1

Banca dati di composizione degli alimenti, CREA

8% nella mortalità per CVD (40). Gli effetti protettivi del consumo di olio di oliva sono supportati anche dallo studio PREDIMED, un trial controllato e randomizzato, che ha dimostrato una riduzione del 30% della incidenza di eventi cardiovascolari in soggetti ad alto rischio assegnati ad una dieta mediterranea arricchita in olio di oliva extravergine, confrontati con il gruppo di controllo assegnato ad una dieta povera in grassi (22). Per gli oli vegetali ricchi in acido linoleico (olio di girasole, mais, arachidi e soia) due recenti ed esaustive metanalisi di studi prospettici una riduzione della incidenza e mortalità per eventi cardiovascolari, rispettivamente -7% e -13%, associata ad un elevato consumo di questi oli valutato mediante la misurazione di biomarcatori molto attendibili come lo spettro degli acidi grassi plasmatici (41-42).

Un ulteriore supporto alla comprensione della relazione tra grassi della dieta e CVD viene dagli studi di coorte e dai trials che hanno valutato l'effetto della sostituzione acidi grassi saturi (SFA) - i principali grassi presenti nel burro, nel grasso animale e negli oli tropicali (olio di palma ed olio di cocco) - con acidi grassi polinsaturi o monoinsaturi o con altri nutrienti, ad esempio i carboidrati. Diverse metanalisi di studi prospettici hanno dimostrato che la sostituzione del 5% di energia proveniente da grassi saturi con quantità isocaloriche di grassi polinsaturi si associa con una riduzione sostanziale della incidenza e della mortalità per CHD (rispettivamente tra il 9% ed

il 25% e tra il 13% ed il 26%) (4, 39, 43). Questi dati sono in linea con i risultati di una metanalisi di studi di intervento che riporta una riduzione di circa il 24% della incidenza di CHD quando i grassi saturi della dieta vengono sostituiti con oli vegetali ricchi di acidi grassi polinsaturi (44). I risultati degli studi osservazionali riguardanti la sostituzione isoenergetica di SFA con acidi grassi monoinsaturi (MUFA) sono meno concordanti, gli studi che hanno analizzato specificamente l'olio di oliva come fonte di MUFA riportano una riduzione significativa di circa il 15% della incidenza di CHD (40), quelli che hanno considerato tutte le fonti di MUFA, incluse quelle animali, non hanno mostrato differenze significative.

Il ruolo pro-aterogeno dei grassi saturi della dieta è anche sostenuto dai risultati di trials che hanno dimostrato una riduzione del colesterolo LDL quando gli acidi grassi saturi della dieta vengono sostituiti con monoinsaturi o polinsaturi (42); inoltre, gli studi in cui il burro è stato sostituito con oli vegetali ricchi in PUFA o MUFA hanno mostrato un miglioramento di insulino-sensibilità, pressione arteriosa ed infiammazione subclinica (45-46). In conclusione, gli oli vegetali sono una scelta alimentare più sana rispetto al burro, ai grassi animali in generale, ed agli oli tropicali. In particolare, per quanto riguarda la prevenzione cardiovascolare primaria l'olio di oliva dovrebbe essere privilegiato in considerazione dei risultati dello studio PREDIMED.

Sale - Studiare la relazione tra consumo di sale e CVD è complesso a causa di molti potenziali fattori di confondimento. Misurare il consumo di sale in modo accurato negli studi di osservazione è difficile, inoltre, le persone spesso riducono il consumo di sale per controllare l'ipertensione, un potente fattore di rischio cardiovascolare; infine, la sensibilità al sodio è molto variabile (47). In questo contesto è particolarmente interessante una metanalisi di studi in cui l'introito di sodio è stato stimato in modo rigoroso misurando l'escrezione urinaria delle 24 ore (48). Nel quartile più alto di escrezione di sodio il rischio di eventi aumenta del 60%, rispetto al quartile più basso (HR 1.6 - 95% CI 1.25-2.14 -) (49). Questi dati sono in linea con una recente metanalisi di studi di coorte che riporta con un aumento del 19% degli eventi cardiovascolari associato ad un elevato consumo di sodio, rispetto ad un consumo basso ed un ulteriore aumento del 6% del rischio per ogni aumento di un grammo nel consumo di sodio (49). Inoltre, i dati del follow-up osservazionale degli studi di intervento sulla prevenzione della ipertensione arteriosa dimostrano una riduzione del 25-30% degli eventi CV, ancora osservabile 10-15 anni dopo la chiusura del trial, nei gruppi assegnati ad una restrizione di sodio (50). Per quanto riguarda i possibili meccanismi, a parte l'effetto sulla pressione arteriosa, il sodio promuove l'ipertrofia ventricolare, la rigidità della parete arteriosa, l'insulino-resistenza, l'infiammazione sistemica e lo stress ossidativo (51). Al momento si raccomanda un consumo di sale non superiore a 5g al giorno, ma questa quantità è spesso superata. La maggior parte del sodio della dieta proviene da alimenti processati (carni, pesce, legumi in scatola) o da prodotti da forno (pane, grissini ecc.). Per ridurre il consumo di sale a livello di popolazione quindi, non solo bisogna ridurre la quantità di sale aggiunto agli alimenti, ma occorre rendere disponibili sul mercato prodotti a basso contenuto di sodio e promuoverne il consumo (47).

Bevande

Bevande zuccherate - I dati disponibili indicano in maniera coerente che il consumo di bevande zuccherate è associato ad un aumento del rischio cardiovascolare. Diverse metanalisi di studi prospettici riportano che il consumo giornaliero di una bibita zuccherata (circa 250ml) si associa ad un aumento tra il 15% ed il 22% della incidenza di CHD, un aumento significativo si osserva anche per la mortalità per CHD e per l'incidenza e mortalità per CVD (4, 52). Gli

effetti avversi del consumo di queste bibite sono attribuiti all'elevato contenuto in zuccheri, soprattutto il fruttosio i cui effetti metabolici negativi sul metabolismo lipidico e glicidico sono ben documentati, come pure l'effetto di promozione dell'adiposità viscerale e della steatosi epatica (53). Per quanto riguarda le bevande dolcificate con sostanze ipocaloriche (sucralosio, aspartame, acesulfame) le evidenze sono meno stringenti. Queste bevande conservano il gusto dolce ma contengono pochissime calorie e sono ritenute da molti una scelta più salutare. Tuttavia, metanalisi recenti hanno riportato un marginale, ma significativo, aumento della incidenza di CHD e CVD associata al consumo di una porzione al giorno di queste bevande (4, 52). Inoltre, il loro consumo educa il palato al gusto dolce e nel lungo termine promuove il consumo di alimenti e bevande ricche di zuccheri (54), per cui, anche se i meccanismi che mediano l'aumento del rischio CV devono essere meglio studiati, il consumo abituale di questi prodotti è da sconsigliare.

Bevande alcoliche - Ci sono evidenze che un consumo moderato di vino o birra nella popolazione adulta sana, si associa ad una riduzione del rischio cardiovascolare (55-56). In particolare, una metanalisi di studi prospettici ha dimostrato che il consumo di 24 grammi di alcool (pari a due bicchieri di vino al giorno) si associa ad una riduzione del 32% dell'incidenza di malattie CV. In questo stesso studio il consumo di un bicchiere di birra al giorno, si associa alla riduzione del 20% della incidenza di CVD (55). I pochi dati relativi ad altre bevande alcoliche non sono conclusivi. L'analisi della relazione dose-risposta indica una relazione a J, cioè dopo una iniziale riduzione per consumi bassi-moderati, circa 10g al giorno per le donne e 20g al giorno per gli uomini, il rischio aumenta rapidamente per consumi più elevati.

Gli effetti protettivi di un moderato consumo di vino e birra sono attribuiti agli effetti benefici sul metabolismo lipidico, sulla insulino-sensibilità, infiammazione sistemica e coagulazione (57), in parte dovuti al contenuto in composti fenolici che mancano in altre bevande alcoliche. Tuttavia, consumi elevati promuovono aumento della pressione arteriosa, ipertrigliceridemia ed accumulo di grasso epatico, inoltre, l'alcool è una fonte di calorie e favorisce l'aumento di peso che a sua volta si associa ad un profilo di rischio CV avverso. Infine, bisogna ricordare che l'alcol è un fattore di rischio per alcuni

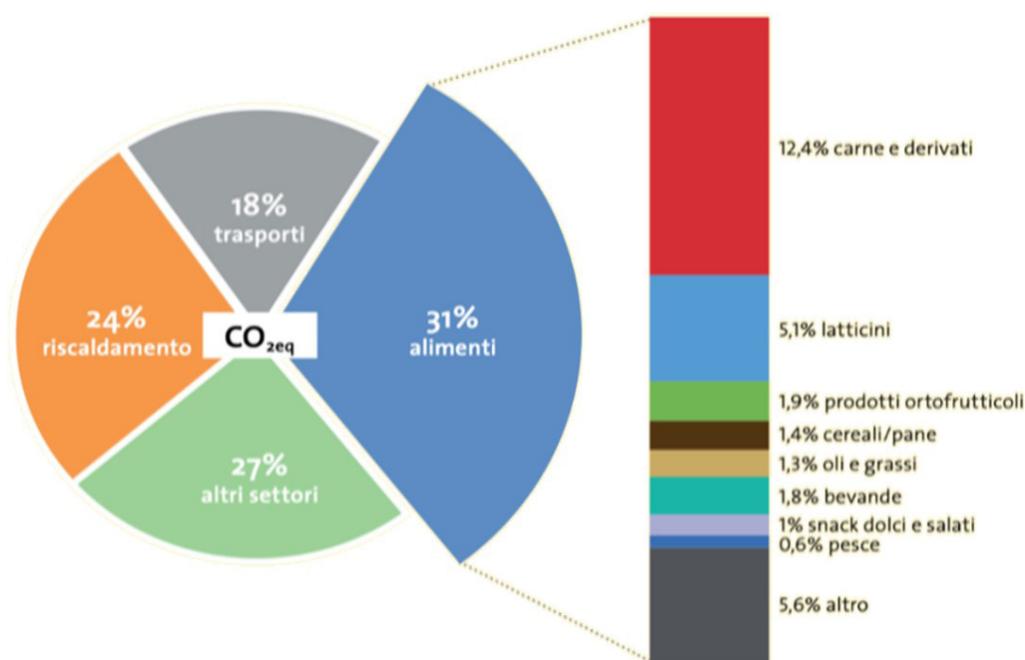
tipi di cancro. In sintesi, un moderato consumo di vino o birra in persone che già ne fanno uso e che non presentano controindicazioni, può essere tollerato, ma non va incoraggiato.

Conclusioni - Le scelte alimentari sono tra i maggiori determinanti della nostra salute, si stima che circa il 52% delle morti cardiovascolari sono attribuibili alla dieta (1). Dalle evidenze qui riviste emerge che un modello alimentare per la prevenzione delle malattie cardiovascolari deve privilegiare gli alimenti di origine vegetale: frutta, verdure e cereali integrali, limitando il consumo di cereali raffinati ed alimenti ricchi di amido con alto indice glicemico e zuccheri. Le fonti proteiche devono essere varie, soprattutto legumi e frutta secca, ma anche pesce, uova, latticini e carni bianche come fonti di proteine animali, in sostituzione di carni rosse e processate. L'olio di oliva o altri oli vegetali ricchi di acidi grassi polinsaturi sono i condimenti raccomandati. I dati a supporto di questo modello alimentare, in linea con le caratteristiche della dieta mediterranea, provengono in larga parte da studi di osservazione, ma anche da studi in vitro ed in vivo, che ne supportano la plausibilità biologica, chiarendo i meccanismi attraverso cui gli alimenti possono influen-

zare il profilo di rischio CV e l'occorrenza di eventi. Anche diversi trials sostengono (22, 57-58) queste conclusioni. L'adesione al modello alimentare dello studio DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) ricco in vegetali e frutta e povero in alimenti processati e sale, sia associata ad una riduzione del 5% degli eventi cardiovascolari (57). Il Lyon Diet Heart Study ha dimostrato che una dieta di tipo mediterraneo migliora il profilo di rischio CV e riduce l'occorrenza di re-infarto in persone con un precedente evento, al di là dell'uso di farmaci (58). Lo studio PREDIMED ha dimostrato una riduzione del 30% della incidenza di eventi cardiovascolari in soggetti ad alto rischio assegnati ad una dieta mediterranea arricchita in olio di oliva extravergine o con frutta secca, confrontati con il gruppo di controllo assegnato ad una dieta povera in grassi (22). A parte i benefici sulla salute, si possono fare anche altre considerazioni. Questo modello alimentare offre una varietà di scelte che può accogliere le esigenze di diverse culture facilitando l'implementazione. Infine, ma non meno importante, considerato che la nutrizione è responsabile di circa il 30% della emissione totale di gas serra, le scelte raccomandate per la riduzione del rischio cardiovascolare sono anche quelle con il minore impatto ambientale (59) (Fig. 5).

Figura 5 ♦ Fattori determinanti le emissioni di gas serra nelle famiglie europee.

Elaborazione BCFN su Tukker A, Jansen B. Environmental impact of products. *Journal of Industrial Ecology*. 2006; 10(3)



BIBLIOGRAFIA

1. Pörschmann T, Meier T, Lorkowski S. Cardiovascular mortality attributable to dietary risk factors in 54 countries in the WHO European Region from 1990 to 2019: an updated systematic analysis of the Global Burden of Disease Study. *Eur J Prev Cardiol.* 2024 April 15; 136.
2. Hu FB, Willett WC. Optimal diets for prevention of coronary heart diseases. *JAMA.* 2002; 288:2569-2577.
3. Mozaffarian D. Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity: A Comprehensive Review. *Circulation.* 2016; 133(2):187-225.
4. Riccardi G, Giosuè A, Calabrese I, Vaccaro O. Dietary recommendations for prevention of atherosclerosis. *Cardiovasc Res.* 2022; 118(5):1188-1204.
5. Mendes V, Niforou A, Kasdagli MI, et al. Intake of legumes and cardiovascular disease: A systematic review and dose-response meta-analysis. *NMCD.* 2023; 33(1):22-37.
6. Miller V, Micha R, Neuenschwander M, et al. Substitution of animal-based with plant-based foods on cardiometabolic health and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *BMC Med.* 2023; 21:404-406.
7. Bozzetto L, Costabile G, Della Pepa G, et al. Dietary Fibre as a Unifying Remedy for the Whole Spectrum of Obesity-Associated Cardiovascular Risk. *Nutrients.* 2018; 10(7):943.
8. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J.* 2021; 42:3227-3337.
9. Van Horn L, Carson JA, Appel LJ, et al. Recommended Dietary Pattern to Achieve Adherence to the American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) Guidelines: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2016; 134:e505-e529.
10. Aune D, Giovannucci E, Boffetta P, et al. Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality-a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Int J Epidemiol.* 2017; 46:1029-1056.
11. Wang DD, Li Y, Bhupathiraju SN, et al. Fruit and vegetable intake and mortality: results from 2 prospective cohort studies of US men and women and a meta-analysis of 26 cohort studies. *Circulation.* 2021; 143:1642-1654.
12. Scheffers FR, Boer JM, Wijga AH, et al. Substitution of pure fruit juice for fruit and sugar-sweetened beverages and cardiometabolic risk in European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-NL: a prospective cohort study. *Public Health Nutr.* 2022; 25(6):1504-1514.
13. Bozzetto L, Annuzzi G, Pacini G, et al. Polyphenol-rich diets improve glucose metabolism in people at high cardiometabolic risk: a controlled randomized intervention trial. *Diabetologia.* 2015; 58:1551-1560.
14. Annuzzi G, Bozzetto L, Costabile G, et al. Diets naturally rich in polyphenols improve fasting and postprandial dyslipidemia and reduce oxidative stress: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2014; 99:463-471.
15. 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; 25:795-815.
16. Jenkins D, Dehghan M, Mente SI, et al for the PURE Study Investigators. Glycemic Index, Glycemic Load, and Cardiovascular Disease and Mortality. *N Engl J Med.* 2021; 384:1312-1322.
17. Livesey G, Livesey H. Coronary heart disease and dietary carbohydrate, glycemic index, and glycemic load: dose-response meta-analyses of prospective cohort studies. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2019; 3:52-69.
18. Marshall S, Petocz P, Duve E, et al. The effect of replacing refined grains with whole grains on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with GRADE clinical recommendation. *J Acad Nutr Diet.* 2020; 120:1859-1883.
19. Vetrani C, Costabile G, Luongo D, et al. Effects of whole-grain cereal foods on plasma short chain fatty acid concentrations in individuals with the metabolic syndrome. *Nutrition.* 2016; 32:217-221.
20. Glenn AJ, Aune D, Freisling H, et al. Nuts and cardiovascular disease outcomes: A review of the evidence and future directions. *Nutrients.* 2023; 15(4):911.
21. Olas B. The Cardioprotective Properties of Selected Nuts: Their Functional Ingredients and Molecular Mechanisms. *Foods.* 2024; 13(2):242.
22. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med.* 2018; 78(25):e34.

23. Al-Shaar L, Satija A, Wang DD, et al. Red meat intake and risk of coronary heart disease among US men: prospective cohort study. *BMJ*. 2020; 371:m4141.
24. Lupoli R, Vitale M, Calabrese I, et al. White Meat Consumption, All-Cause Mortality, and Cardiovascular Events: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Nutrients*. 2021; 13:676-679.
25. Ramel A, Nwaru BI, Lamberg-Allardt C. White meat consumption and risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis *Food Nutr Res*. 2023; 28:67.
26. Lépine G, Fouillet H, Rémond DF, et al. A Scoping Review: Metabolomics Signatures Associated with Animal and Plant Protein Intake and Their Potential Relation with Cardiometabolic Risk. *Adv Nutr*. 2021; 12:2112-2213.
27. Dong X, Zhuang Z, Zhao Y. Unprocessed Red Meat and Processed Meat Consumption, Plasma Metabolome, and Risk of Ischemic Heart Disease: A Prospective Cohort Study of UK Biobank. *J Am Heart Assoc*. 2023; 12(7).
28. Zhao H, Wang M, Peng X et al. Fish consumption in multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational and clinical studies. *Ann Transl Med*. Feb 15 2023; 11(3):152.
29. Jayedi A, Zargar MS, Shab-Bidar S. Fish consumption and risk of myocardial infarction: a systematic review and dose-response meta-analysis suggests a regional difference. *Nutr Res*. 2019; 62:1-12.
30. Tan K, Huang L, Tan K, et al. Effects of culinary treatments on the lipid nutritional quality of fish and shellfish. *Food Chem X*. 2023; 4(19):100856.
31. Giosuè A, Calabrese I, Lupoli R, et al. Relations between the Consumption of Fatty or Lean Fish and Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr*. 2022; 13:1554-1565.
32. Carter S, Connole ES, Hill AM, et al. Eggs and Cardiovascular Disease Risk: An Update of Recent Evidence. *Curr Atheroscler Rep*. 2023 Jul; 25(7):373-380.
33. Giosuè A, Calabrese I, Vitale M, et al. Consumption of Dairy Foods and Cardiovascular Disease: A Systematic Review. *Nutrients*. 2022 Feb 16; 14(4):831.
34. Zhang K, Chen X, Zhang L, Deng Z. Fermented dairy foods intake and risk of cardiovascular diseases: A meta-analysis of cohort studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020; 60(7):1189-1194.
35. Torres-Gonzalez M, Rice Bradley BH. Whole-Milk Dairy Foods: Biological Mechanisms Underlying Beneficial Effects on Risk Markers for Cardiometabolic Health. *Advances in Nutrition*. 2023; 14:1523-1537.
36. Oniszczuk A, Oniszczuk T, Gancarz M, Szymańska J. Role of gut microbiota, probiotics and prebiotics in the cardiovascular diseases. *Molecules*. 2021; 26:1172.
37. Yao Y, Cai X, Fei W, et al. The Role of Short-Chain Fatty Acids in Immunity, Inflammation and Metabolism. *Crit. Rev. Food Sci Nutr*. 2022; 62:1-12.
38. Rosqvist F, Niinistö S. Fats and oils - a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food Nutr Res*. 2024 Feb 9; 68.
39. Skeaff CM, Miller J. Dietary fat and coronary heart disease: summary of evidence from prospective cohort and randomised controlled trials. *Ann Nutr Metab*. 2009; 55:173-201.
40. Guasch-Ferré M, Liu G, Li Y, et al. Olive oil consumption and cardiovascular risk in U.S. adults. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75:1729-1739.
41. Marklund M, Wu JHY, Imamura F, et al For the Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology. Fatty Acids and Outcomes Research Consortium (FORCE). Biomarkers of dietary omega-6 fatty acids and incident cardiovascular disease and mortality. *Circulation*. 2019; 139:2422-2436.
42. Li J, Guasch-Ferré M, Li Y, Hu FB. Dietary intake and biomarkers of linoleic acid and mortality: systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr*. 2020; 112:150-167.
43. Sacks FM, et al Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 136.
44. Hooper L, Martin N, Jimoh OF, Kirk C, Foster E, Abdelhamid AS. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 8.
45. Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb*. 1992; 12:911-919.
46. Riccardi G, Giacco R, Rivellese AA. Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome. *Clin Nutr*. 2004; 23:447-456.
47. Cappuccio FP, Beer M, Strazzullo P, European Salt Action Network. Population dietary salt reduction and the risk of cardiovascular disease. A scientific statement from

- the European Salt Action Network. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2019; 29:107-114.
48. Ma Y, He FJ, Sun Q et al. 24-Hour Urinary Sodium and Potassium Excretion and Cardiovascular Risk - *N Engl J Med.* 2022; 386(3):252-263.
 49. Wang YJ, Yeh TL, Shih MC, Tu YK, Chien KL. Dietary sodium intake and risk of cardiovascular disease: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Nutrients.* 2020; 12:2934.
 50. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ.* 2007; 334:885-888.
 51. Robinson AT, Edwards DG, Farquhar WB. The influence of dietary salt beyond blood pressure. *Curr Hypertens Rep.* 2019; 21:42.
 52. Sonestedt E, Lukic M. Beverages - a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food Nutr Res.* 2024; 2:68-73.
 53. Taskinen MR, Packard CJ, Borén J. Dietary fructose and the metabolic syndrome. *Nutrients.* 2019; 11:1987.
 54. Green E, Murphy C. Altered processing of sweet taste in the brain of diet soda drinkers. *Physiol Behav.* 2012; 107:560-567.
 55. Costanzo S, Di Castelnuovo A, Donati MB, et al. Wine, beer or spirit drinking in relation to fatal and non-fatal cardiovascular events: a meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2011; 26:833-850.
 56. Krittanawong C, Isath A, Rosenson RS et al. Alcohol Consumption and Cardiovascular Health *Am J Med.* 2022; 135:1213-1230.
 57. Soltani S, Arablou T, Jayedi A, Salehi-Abargouei A. Adherence to the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet in relation to all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr J.* 2020; 19:37-41.
 58. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation.* 1999; 99:779-785.
 59. Giosuè A, Recanati F, Calabrese I. Good for the heart, good for the Earth: proposal of a dietary pattern able to optimize cardiovascular disease prevention and mitigate climate change. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2022; 32(12):2772-2781. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36323607/>.