

**DOCUMENTO DI CONSENSO DELLA CONSULTA  
DELLE SOCIETÀ SCIENTIFICHE CARDIOVASCOLARI**

# STILE DI VITA PER LA PREVENZIONE DELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI

**PIERPAOLO DE FEO<sup>1</sup>, ANDREA POLI<sup>2</sup>, PAOLO SBRACCIA<sup>3</sup>,  
ALBERICO CATAPANO<sup>4</sup>, ENRICO AGABITI ROSEI<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>Healthy Lifestyle Institute, CURIAMO, Università di Perugia; <sup>2</sup>Nutrition Foundation of Italy;

<sup>3</sup>Dipartimento Medicina Interna, Università di Roma Tor Vergata;

<sup>4</sup>Dipartimento di Farmacologia e Scienze Biomolecolari, Università di Milano;

<sup>5</sup>Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Brescia

Quasi il 90% delle morti e il 75% della spesa sanitaria in Europa e in Italia sono determinate da patologie croniche, al primo posto le malattie cardiovascolari, riconducibili a tre principali errate abitudini di vita: scorretta alimentazione, inattività fisica, fumo di sigaretta.

Questo il motivo per cui la “Consulta delle Società Scientifiche per la riduzione del Rischio Cardiovascolare” (CSCV) ha voluto stilare un documento che fornisca le evidenze scientifiche più aggiornate e affronti in modo critico le possibili azioni di prevenzione e di implementazione delle raccomandazioni per ridurre queste gravi condizioni patologiche e le relative conseguenze cliniche, sociali ed economiche.

#### *Indirizzo per la corrispondenza*

Pierpaolo De Feo  
Professore Associato di Endocrinologia  
Coordinatore Scuola di Specializzazione  
in Endocrinologia e Malattie del Metabolismo  
Direttore Centro Universitario Ricerca  
Interdipartimentale Attività Motoria  
Università degli Studi di Perugia  
Via G. Bambagioni, 19  
06126 Perugia  
E-mail: pierpaolodefeo@gmail.com

## **Esercizio fisico**

È generalmente accettato che l'esercizio fisico regolare sia un mezzo efficace per ridurre morbilità e mortalità da malattie cardiovascolari (1-4). In questa parte del documento vengono sinteticamente riassunti i dati della letteratura sui dimostrati effetti protettivi cardiovascolari dell'esercizio fisico e sulle modalità di esecuzione ottimale dell'esercizio fisico per la prevenzione primaria delle patologie cardiovascolari.

#### *Effetti di protezione cardiovascolare dell'esercizio fisico*

La pratica regolare dell'esercizio fisico ha effetti benefici su diversi fattori di rischio delle malattie cardiovascolari. La letteratura scientifica ha prodotto negli ultimi anni evidenze relative ai benefici dell'esercizio fisico sul miglioramento della composizione corporea (5-8), sulla prevenzione e cura del diabete mellito di tipo 2 (9-17), sul miglioramento dell'assetto lipidico (18-22), della pressione arteriosa (23-29), della funzione endoteliale (30-34) e dell'infiammazione sistemica di basso

grado (35-40), sui possibili meccanismi responsabili degli effetti cardioprotettivi (41-47) e sul rapporto inverso tra stato di forma fisica e mortalità cardiovascolare o da tutte le cause (48-60).

*Sovrappeso e Obesità.* L'esercizio fisico associato a un programma dietetico per la riduzione ponderale favorisce la perdita di massa grassa. Una quantificazione degli effetti sul peso di persone con DM2 (5) dimostra un effetto modesto sul peso totale (in media del 5,1%) ma importante sulla massa grassa (in media del 15%); in particolare, la riduzione della massa grassa riguarda il grasso viscerale (6). L'effetto di prevenzione dell'esercizio fisico sulla riduzione del metabolismo basale in soggetti obesi in trattamento dietetico, favorisce il mantenimento a lungo termine dei risultati conseguiti (7,8).

*Prevenzione e cura del diabete mellito di tipo 2.* Gli studi che utilizzano l'esercizio fisico quale strumento di prevenzione del diabete mellito sono limitati a soggetti con intolleranza ai carboidrati, mentre mancano studi di intervento in soggetti con sola obesità o con altre patologie a rischio di diabete. Nella maggior parte degli studi, l'intervento ha riguardato lo stile di vita, combinando l'esercizio fisico con la dieta; solo due studi, limitati alla popolazione di etnia asiatica, hanno esaminato gli effetti isolati dell'esercizio fisico. I risultati degli interventi con la modifica dello stile di vita dieta ed esercizio fisico, solo dieta o solo esercizio sono riassunti dalla metanalisi di Gillies et al. (9) del 2007. L'intervento combinato di dieta ed esercizio riduce di circa il 50% la comparsa di diabete in soggetti con intolleranza ai carboidrati. I soli due studi, limitati alla popolazione di etnia asiatica, in cui è stato analizzato singolarmente l'effetto dell'esercizio fisico dimostrano lo stesso effetto (9). A una conclusione simile perviene la revisione sistematica Cochra-

ne di L. Orozco et al. (10) che ha incluso nell'analisi 8 studi randomizzati e controllati con un braccio di esercizio più dieta (2241 soggetti) ed un braccio di raccomandazioni standard (2509 soggetti). Gli interventi combinati riducevano del 43% il rischio di diabete e avevano anche effetti significativi su peso, BMI e circonferenza vita (10). Altri benefici riguardavano la riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica (-4 e -2 mmHg, rispettivamente) mentre gli effetti sui lipidi erano modesti o assenti (10). Il solo esercizio fisico in questa revisione sistematica non mostra benefici rispetto al gruppo di controllo nel prevenire il diabete a causa dello scarso numero di soggetti (10). In conclusione, il miglioramento dello stile di vita riduce l'incidenza del diabete mellito di tipo 2 di circa il 50% in soggetti con intolleranza ai carboidrati. Data l'incerta evidenza dell'effetto del solo esercizio fisico è opportuno prevenire il diabete combinando l'esercizio fisico con l'intervento nutrizionale. A differenza degli interventi di prevenzione farmacologica del diabete di tipo 2, l'intervento con lo stile di vita mantiene l'effetto anche a lungo termine (11, 12). Il follow-up dello studio *Finnish diabetes prevention study* ha dimostrato, anche dopo anni dalla sospensione del protocollo intensivo, la persistenza dei benefici dell'intervento sullo stile di vita, in termini di prevenzione di nuovi casi di diabete tipo 2 (11). In tale studio, nel follow-up di 3,5 anni si ottiene, nel gruppo di intervento, una riduzione del 39% del rischio di nuovi casi di diabete (dato significativo) (11). Questi risultati sono confermati dal follow-up dello studio *China Da Qing*, in cui è stata dimostrata la persistenza dei benefici dell'intervento sullo stile di vita addirittura a distanza di 20 anni (12). In tale studio il gruppo di pazienti con intervento combinato sullo stile di vita (dieta e esercizio fisico) ha ottenuto

una riduzione dell'incidenza di diabete del 51% nel periodo attivo dell'intervento (4 anni) e del 43% nel follow-up di 20 anni. La media annuale di incidenza del diabete era del 7% per il gruppo di intervento rispetto all'11% del gruppo di controllo, con un'incidenza cumulativa di diabete durante i 20 anni di follow-up rispettivamente dell'80% e del 93% (12).

L'esercizio fisico migliora il controllo glicemico nel diabete di tipo 2. Due studi di intervento con l'esercizio fisico nel diabete di tipo 2 sono stati condotti in Italia. Il primo studio è stato eseguito a Perugia (13, 14) utilizzando come esercizio fisico l'attività motoria all'aperto ed in particolare il camminare, il secondo, *l'Italian Diabetes Exercise Study*, è stato uno studio multicentrico che ha valutato i benefici dell'esercizio fisico strutturato e supervisionato in palestra (15,16). Entrambi gli studi hanno dimostrato una significativa riduzione dell'emoglobina glicosilata, del rischio cardiovascolare, dell'obesità viscerale, della pressione arteriosa, dei markers di infiammazione cronica e della trigliceridemia e una riduzione dei costi per la terapia per farmaci anti-diabetici e antiipertensivi (14). I risultati sulla riduzione dell'emoglobina glicosilata dei due studi di intervento italiani sono in linea con la riduzione media tra 0,5 e 1% della HBA1c riportata da una meta-analisi che raccoglie 9 studi con un totale di 377 pazienti (17).

*Assetto lipidico.* Una meta-analisi di 52 studi di intervento con esercizio fisico di durata superiore a 12 settimane che includeva 4.700 soggetti ha dimostrato un incremento medio dei livelli di colesterolemia HDL del 4,6% e riduzioni della trigliceridemia e della colesterolemia LDL del 3,7% e del 5,0% (18,19). Lo studio *Health, Risk factors, exercise Training, And Genetics* (HERITAGE) che includeva 675 soggetti normolipemici che avevano

partecipato a un intervento con esercizio fisico di 5 mesi ha dimostrato incrementi della colesterolemia HDL-C di 1,1 mg/dL (3%) tra i 299 uomini studiati e decrementi della trigliceridemia e della colesterolemia LDL di 5,9 e 0,9 mg/dL (2,7% e 0,8%, rispettivamente) (20). La colesterolemia HDL nelle 376 donne studiate aumentava di 1,4 mg/dL (3%), mentre colesterolemia LDL e trigliceridemia si riducevano di 0,6 e 4,4 mg/dL o 0,6% e 4%, rispettivamente (20). Maggiori incrementi della colesterolemia HDL si possono riscontrare in soggetti con ipertrigliceridemia (21), ma gli studi di intervento con esercizio fisico sui pazienti con dislipidemia sono limitati e non consentono di trarre sicure conclusioni (1). Nei pazienti con diabete mellito di tipo 2, gli effetti benefici dell'esercizio fisico sull'assetto lipidico hanno prodotto risultati diversi, tuttavia una meta-analisi ha documentato una riduzione media del 5% della colesterolemia LDL (22).

*Pressione arteriosa.* Una risposta anormale o esagerata della pressione arteriosa all'esercizio fisico predice il rischio futuro di ipertensione arteriosa in soggetti normotesi (23). Gli effetti dell'esercizio fisico sulla riduzione della pressione arteriosa sono ben documentati. Una meta-analisi che includeva 2674 soggetti provenienti da 44 studi clinici randomizzati e controllati ha documentato i benefici sulla pressione arteriosa a riposo (24) con una riduzione media della sistolica di 3,4 e della diastolica di 2,4 mmHg. Nei soggetti ipertesi si ottenevano le riduzioni più importanti, pari a 7,4 e 5,8 mmHg per sistolica e diastolica (24). Non vi era relazione tra intensità, volume o frequenza settimanale dell'esercizio fisico e la riduzione della pressione arteriosa, il che suggerisce l'assenza di una curva dose-risposta tra esercizio fisico e pressione arteriosa (24). Lo studio Diabetes Prevention Program (DPP) ha dimo-

strato che l'intervento con lo stile di vita (esercizio e dieta) in soggetti con intolleranza ai carboidrati oltre a ridurre l'uso dei farmaci anti-ipertensivi riduceva del 33% la comparsa di nuovi casi di ipertensione rispetto ai bracci in trattamento con metformina o placebo (25,26). Nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 la prevalenza di ipertensione è di circa il 60%. In questi pazienti lo studio di intervento con esercizio fisico Look AHEAD ha riportato riduzioni significative sia della pressione sistolica che diastolica al primo anno di follow-up (27); tuttavia, altri studi non hanno osservato variazioni della pressione arteriosa con l'esercizio fisico nel diabete mellito di tipo 2 (28, 29).

**Funzione endoteliale.** La disfunzione endoteliale si osserva in patologie ad aumentato rischio cardiovascolare quali la sindrome metabolica e il diabete mellito di tipo 2. Nel diabete mellito di tipo 2 almeno tre studi randomizzati e controllati, condotti in un limitato numero di pazienti, dimostrano che l'esercizio fisico aerobico migliora la funzione endoteliale (30, 31) e anche la progressione dell'ispessimento medio-intimale delle carotidi (32) o la rigidità delle arterie radiale o femorale (33). La rigidità arteriosa si riduce solo con l'allenamento aerobico, non si modifica con l'allenamento della forza muscolare (33). Un altro studio di intervento di 6 mesi non ha riportato benefici sulla funzione microvascolare di pazienti con diabete di tipo 2 (34). In conclusione, i dati sui benefici dell'esercizio fisico aerobico sulla funzione endoteliale sono ancora limitati e sono necessari ulteriori studi.

**Infiammazione sistemica di basso grado.** L'infiammazione sistemica è definita come un incremento da 2 a 4 volte nei livelli circolanti delle citochine pro- e anti-infiammatorie, degli antagonisti naturali delle citochine, delle proteine della fase acuta e

di modesti incrementi dei neutrofilo e delle cellule natural killer (35). L'infiammazione cronica contribuisce allo sviluppo di aterosclerosi, resistenza insulinica e dei tumori (36). L'effetto protettivo dell'esercizio fisico nei confronti delle patologie associate all'infiammazione cronica potrebbe in parte essere correlata agli effetti antinfiammatori dell'esercizio fisico. Esistono evidenze in letteratura a favore di significative riduzioni di diversi marker di infiammazione sistemica di basso grado in soggetti con diabete di tipo 2 trattati con esercizio fisico (37-39) e in soggetti a rischio elevato di diabete, come i pazienti con intolleranza ai carboidrati del braccio stile di vita del DPP che presentavano significative riduzioni dei livelli di proteina C reattiva e fibrinogenemia rispetto al placebo (40).

**Cardioprotezione.** Numerosi studi in animali suggeriscono che l'esercizio fisico può proteggere il miocardio dall'insulto ischemico attraverso meccanismi che principalmente riducono lo stress ossidativo (41-44) e meccanismi che principalmente migliorano la capacità di riparazione delle cellule del miocardio danneggiate (45-47).

I primi includono il miglioramento della funzionalità dei canali del potassio ATP sensibili del sarcolemma e/o dei mitocondri (41), l'aumento della produzione di NO (42, 43), e adattamenti dei mitocondri che riducono la produzione di ROS e aumentano la capacità di tollerare alti livelli di calcio (44). I secondi includono l'aumentata espressione delle *Heat Shock Protein* (45) e l'induzione e l'incremento dei meccanismi riparatori autofagici (46, 47).

**Stato di Forma Fisica Cardiorespiratoria e Morbilità e Mortalità Cardiovascolare**

La forma fisica cardiorespiratoria (*cardiorespiratory fitness, CRF*) è definita come la capacità dei sistemi circolatorio, respiratorio e muscolare di fornire ossigeno du-

rante attività fisica sostenuta. Normalmente la CRF viene espressa come massima captazione di ossigeno ( $\text{VO}_2 \text{ max}$ ) o METs (equivalenti metabolici,  $1 \text{ MET} = 3,5 \text{ ml/kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  di  $\text{O}_2$ ), valutati durante un test da sforzo massimale su treadmill o cicloergometro. La CRF oltre ad essere una misura affidabile di attività fisica regolare (48) è anche un importante indicatore dello stato di salute delle persone (49).

La forma fisica cardiorespiratoria si associa alla morbilità e mortalità cardiovascolare sia negli uomini che nelle donne, in maniera indipendente da altri fattori di rischio (50-53). Un moderato o un alto livello di CRF riduce il rischio di mortalità da tutte le cause in entrambi i sessi e l'effetto protettivo è indipendente da età, etnia, adiposità, fumo, alcool e stato di salute (54-58). L'analisi dose risposta pubblicata nella meta-analisi di Kodama et al., che includeva 33 studi con un totale di 102980 partecipanti, dimostra che l'incremento di un solo MET della CRF si associa al 13% di riduzione della mortalità da tutte le cause e al 15% del rischio di eventi cardiovascolari. A favore della CRF quale importante fattore di rischio di mortalità ci sono due studi prospettici in cui è stato esaminato l'effetto della modifica nel tempo della CRF sulla mortalità da tutte le cause. Entrambi gli studi, eseguiti in soggetti di sesso maschile, dimostrano che il miglioramento o il peggioramento della CRF durante un follow-up medio di 5 (59) o 7 (60) anni si associano ad una riduzione o a un aumento del rischio di morte da tutte le cause.

Questi dati indicano l'importanza di valutare lo stato di forma fisica cardiorespiratoria dei pazienti a rischio cardiovascolare e di migliorare la loro CRF mediante programmi di allenamento. Una bassa CRF che conferisce un alto rischio di eventi cardiovascolari per la fascia di età di 40 anni è pari a 9 MET per gli uomini e 7 MET per le

donne, a 50 anni è pari a 8 e 6 MET e a 60 anni a 7 e 5 MET, rispettivamente (52,60). Un programma di attività fisica aerobica in soggetti sedentari già dopo 3-6 mesi può migliorare di 1-3 MET la CRF (48) e ridurre in maniera sostanziale il rischio cardiovascolare o di mortalità da tutte le cause.

#### *Somministrazione dell'Esercizio Fisico per la Riduzione del Rischio Cardiovascolare*

Le linee guida e gli statements prodotti da varie società scientifiche concordano sui livelli minimi e sulla tipologia di esercizio fisico utili a mantenere un buono stato di salute e ridurre il rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare. I suggerimenti dell'AHA (American Heart Association) e dell'ACSM (American College of Sports Medicine) sono di praticare attività fisica aerobica almeno cinque volte alla settimana per almeno 30 minuti al giorno ad intensità moderata (ad es. camminare a passo svelto) o, in alternativa, 20 minuti ad intensità elevata (ad es. jogging) e di praticare attività atte a mantenere la forza e la resistenza muscolare, almeno due volte alla settimana (61). Dato che esistono evidenze sulla relazione dose risposta tra attività fisica e salute, coloro che vogliono ulteriormente migliorare la loro forma fisica e meglio prevenire le malattie croniche possono superare i quantitativi minimi prima riportati (61). Suggerimenti analoghi vengono proposti per la terapia e prevenzione di patologie a rischio cardiovascolare come l'ipertensione arteriosa (23) e il diabete mellito (62) o, in genere, per la prevenzione cardiovascolare (1).

I suggerimenti delle varie società scientifiche sono ampiamente condivisibili ma si scontrano con la loro reale applicabilità ed è necessaria l'integrazione di queste raccomandazioni in un intervento globale sullo stile di vita. Un intervento efficace richiede un approccio multidisciplinare,

integrato e intensivo capace di valutare i punti di forza e di debolezza di ciascun individuo. I soggetti con più alto rischio cardiovascolare spesso hanno una storia di anni di sedentarietà e di scarsa attenzione ad una sana alimentazione. In questi casi la semplice prescrizione dell'esercizio e/o della dieta ha scarso effetto sui comportamenti delle persone; uno studio italiano dimostra che solo il 18% dei pazienti con DM2 che ricevevano consigli dal diabetologo in occasione della visita ambulatoriale a distanza di due anni aveva raggiunto i livelli minimi di attività fisica suggeriti dalle linee guida internazionali (13).

I dati del Ministero della Salute sul livello di sedentarietà della popolazione italiana sono allarmanti con un numero crescente di soggetti totalmente sedentari (meno di 10 minuti di esercizio fisico a settimana) da nord a sud. Le regioni settentrionali sono le più virtuose, con territori come il Trentino Alto Adige con soltanto il 17,7% di sedentari; al contrario, le regioni meridionali sono caratterizzate da una percentuale di sedentarietà di circa 50%, con aree come la Sicilia dove la percentuale sale al 57,2% (63).

Cambiare questo trend, così importante in termini d'impatto di salute, richiede un intervento organico e sistematico sulla popolazione generale. Come accade già nel resto d'Europa, l'insegnamento dell'attività motoria dovrebbe essere inserito nei programmi della scuola elementare aumentando le ore di educazione fisica. Dovrebbero essere istituiti centri multidisciplinari per la promozione di uno stile di vita salutare, essere favoriti i comportamenti salutari e l'attività fisica nei luoghi del lavoro, creati percorsi urbani che permettano di raggiungere scuole e sedi di lavoro a piedi, così come si dovrebbe favorire il turismo salutare (a piedi o in mountain bike).

## Fumo di tabacco

Da quando furono pubblicati negli anni '50 (65), i primi studi di coorte, che indicavano che la morte da malattia coronarica è più frequente nei fumatori che nei non-fumatori si sono susseguiti molti studi che hanno dimostrato in maniera convincente che la malattia cardiovascolare è la più importante causa di morte prematura correlata al fumo.

Sono ormai molteplici le evidenze epidemiologiche che mettono in relazione molto chiaramente l'abitudine al fumo con la malattia coronarica manifesta.

Pazienti che continuano a fumare dopo essere incorsi in un infarto del miocardio hanno un rischio del 50% più alto di eventi coronarici ricorrenti rispetto ai non fumatori (66). Invece in pazienti che smettono di fumare dopo l'infarto del miocardio, il rischio di eventi coronarici ricorrenti diminuisce nel tempo fino ad eguagliare il rischio dei non fumatori dopo 3 anni di cessazione del fumo (67, 68).

Alcuni studi inoltre evidenziano che smettere di fumare dopo l'infarto del miocardio sembra ridurre anche il rischio di eventi avversi, inclusa la morte (69-71).

I fattori fisiopatologici che intervengono a determinare l'aumento del rischio cardiovascolare legato al fumo di tabacco sono molteplici, ed agiscono tramite l'innescò e la progressione dell'aterosclerosi evidente a livello coronarico, ma anche cerebrale e periferico: disfunzione endoteliale, infiammazione, alterazioni del profilo lipidico, costituiscono le manifestazioni più precoci di questo processo, legate ad aumento dello stress ossidativo da radicali liberi, sulla base di un background genetico predisponente (72); le stesse basi fisiopatologiche agiscono anche per esposizione passiva al fumo di sigaretta; non è invece ancora stabilita la linearità della

relazione tra numero di sigarette fumate e rischio cardiovascolare.

Molto chiaro è invece il rapporto tra cessazione dell'abitudine al fumo di sigaretta e riduzione del rischio cardiovascolare: a questo riguardo diversi studi hanno dimostrato che smettere di fumare diminuisce il rischio cardiovascolare del 50% e questo significa che tra individui che hanno un rischio cardiovascolare a 10 anni del 10%, se smettono di fumare 20 persone si evita un evento cardiovascolare (NNT, Number Needed to Treat=20); per ottenere la stessa riduzione di eventi in soggetti con rischio cardiovascolare del 50% è sufficiente che smettano di fumare 3 persone (NNT=3). Questi numeri sono considerevolmente più bassi del NNT per esempio delle statine, farmaci di riconosciuta efficacia nel ridurre la morbilità e la mortalità cardiovascolare in soggetti a rischio.

Smettere di fumare, inoltre, riduce il rischio cardiovascolare anche attraverso l'azione sui livelli di colesterolo; lo studio SCORE (73) ha infatti dimostrato che tra fumatori in trattamento ipolipemizzante con statine si verificava lo stesso numero di eventi rispetto a ex-fumatori non in trattamento ipolipemizzante.

L'effetto benefico della cessazione del fumo di sigaretta è stato evidenziato inizialmente da studi epidemiologici osservazionali che hanno indicato in modo omogeneo che la mortalità per eventi cardiovascolari negli ex-fumatori è più bassa che tra i fumatori e che la stessa si avvicina ai livelli dei non fumatori quanto più è lungo il periodo di astensione dal fumo. La diminuzione della mortalità è infatti già evidente durante i primi 5 anni dalla cessazione e continua per almeno 10-15 anni. Trials clinici randomizzanti di cessazione dell'abitudine al fumo di sigaretta hanno confermato il dato epidemiologico, evidenziando una

significativa riduzione della mortalità per tutte le cause. Studi di coorte e meta-analisi hanno dimostrato ampiamente i benefici cardiovascolari della cessazione dell'abitudine al fumo sia nei pazienti sani che nei pazienti con malattia cardiovascolare: tra questi ultimi il rischio di morte è dimezzato nei pazienti che smettono di fumare; in termini assoluti, il rischio di incorrere in un nuovo evento nei pazienti con malattia coronarica conclamata è di circa il 30% in 10 anni: una riduzione del rischio del 36% si traduce in un evento in meno (infarto o morte) per ogni 5 pazienti con malattia cardiovascolare che smettono di fumare (NNT=5). Smettere di fumare diminuisce inoltre la percentuale di re-stenosi dopo interventi di angioplastica percutanea, di stenosi del by-pass, e di morte dopo intervento di by-pass.

Rischio cardiovascolare e rischio neoplastico sono dunque aspetti acclarati dei danni alla salute provocati dall'abitudine al fumo e proprio per affrontare questi aspetti le organizzazioni internazionali che si occupano di salute e gli organi competenti nazionali lavorano da diversi anni per diminuire la prevalenza di questa abitudine voluttuaria: gli interventi si possono dividere principalmente in misure restrittive e in campagne di sensibilizzazione per la cessazione del fumo di sigaretta.

Per quanto riguarda il nostro Paese in questo senso la principale misura restrittiva è stata quella entrata in vigore nel gennaio 2005 in ottemperanza alla cosiddetta *legge antifumo* del 16-01-2003, che vieta il fumo nei locali pubblici compresi i luoghi di lavoro.

Secondo una recente indagine DOXA dell'Osservatorio OSSFAD dell'Istituto Superiore di Sanità, il divieto contenuto nella suddetta legge ha influito per circa il 18% sulla decisione di smettere di fumare in un campione di ex-fumatori anche se le princi-

pali motivazioni della cessazione del fumo si riferiscono comunque alla consapevolezza dei danni alla salute o a condizioni di salute in atto. Dalla stessa indagine tuttavia risulta che molti tentativi di smettere di fumare non vanno a buon fine, da qui la necessità di strutture dedicate al supporto dei soggetti che vogliono smettere di fumare, i cosiddetti *centri antifumo*. Un censimento del 2010 ne numerava 375 in totale tra centri del SSN e centri della Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori (LILT), la maggior parte di questi sono stati attivati tra il 2001 e il 2003; le figure professionali coinvolte sono diverse (medici, psicologi, infermieri, educatori etc.) ed i programmi per smettere di fumare possono comprendere terapia farmacologica, counselling individuale e terapia di gruppo.

### **LINEE GUIDA DELLA CONSULTA SU "ALIMENTAZIONE E PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE"**

La correlazione tra alimentazione e rischio di incorrere in eventi cardiovascolari (specie l'infarto miocardico) è nota alla comunità scientifica fin dalla metà del secolo scorso, quando furono pubblicati i risultati di alcuni studi basilari a tale proposito, come il notissimo "Seven Countries Study", ideato e condotto da Ancel Keys. Le informazioni sulla relazione tra i singoli componenti della dieta ed il rischio cardiovascolare, tuttavia, sono evolute in modo significativo negli ultimi decenni, ed hanno ormai raggiunto una connotazione sufficientemente precisa da poter orientare i consumi, in un'ottica di prevenzione cardiovascolare, sia in singoli soggetti sia a livello di popolazione. In questa rassegna si esamineranno criticamente i possibili interventi di miglioramento della dieta finalizzati alla riduzione del rischio cardio-

vascolare, cercando di valutare in maniera equilibrata le evidenze disponibili, anche con l'obiettivo di gerarchizzare l'importanza degli interventi stessi.

Verranno in particolare presi in considerazione gli effetti dei principali macronutrienti sul rischio cardiovascolare, degli altri componenti della dieta, di alcuni pattern nutrizionali ben studiati come la dieta mediterranea. Nella parte finale della rassegna verranno analizzati criticamente alcuni aspetti problematici, di carattere essenzialmente metodologico, relativi alla qualità delle informazioni disponibili e le implicazioni pratiche di queste incertezze.

#### *Acidi grassi, colesterolo alimentare e rischio cardiovascolare*

Storicamente, gli effetti dei grassi alimentari sul rischio cardiovascolare sono stati considerati mediati, in parte preponderante, dai loro effetti sul profilo lipidico plasmatico, ed in particolare sui livelli della colesterolemia LDL o HDL. Tale assunto mantiene in larga parte la sua validità alla luce delle conoscenze attuali; attualmente si tende peraltro ad attribuire maggiore importanza alla distribuzione dei consumi dei grassi alimentari delle varie categorie (saturi, mono- e poli-insaturi), caratterizzate da effetti biologici differenti e talora opposti, piuttosto che alla semplice quantità totale dei grassi stessi introdotta con l'alimentazione. Nello studio WHI (Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial), per esempio, una significativa riduzione quantitativa dell'apporto totale di grassi alimentari, ottenuto in una popolazione di donne statunitensi in assenza di indicazioni sul tipo di grassi da preferire o invece da ridurre, non ha indotto alcuna variazione significativa nell'incidenza di eventi cardio cerebrovascolari in un periodo di follow-up di sette anni (80).

Tabella I - Raccomandazioni dietetiche delle principali LG per la prevenzione cardiovascolare.

	Linee guida NICE (Regno Unito) (53)	Linee guida ESC (Europa) (54)	Linee guida ATP III (Stati Uniti) (23)
Grassi totali (% Energia totale)	≤30	25-35	25-35
Grassi saturi (% Energia totale)	≤10	≤10 (<7 <sup>**</sup> )	<10 (<7 <sup>*</sup> )
Colesterolo (mg/die)	<300	<300	<300 (<200 <sup>*</sup> )
MUFA (% Energia totale)	-	-	≤20
PUFA (% Energia totale)	-	≤10	≤10
Carboidrati (% Energia totale)	-	45-55	50-60
Proteine (% Energia totale)	-	-	15
Fibre (g/die)	-	25-40	20-30
Frutta e verdure (porzioni/die)	>5	-	-
Pesce (porzioni/settimana)	>2	-	-
Alcool (drink/die) <sup>***</sup>	≤3-4 (uomo) ≤1-2 (donna)	20-30 g/die (uomo) 10-20 g/die (donna)	≤2 (uomo) ≤1 (donna)

\*: nei soggetti a maggiore rischio cardiovascolare; \*\*: ottimale; \*\*\*: un drink equivale ad un bicchiere di vino, una lattina di birra, una dose standard di un superalcolico, il cui contenuto in alcool anidro equivale, in tutti e tre i casi, a circa 10-13 g.

Le informazioni relative agli effetti sul rischio cardiovascolare associati al consumo di specifiche categorie di grassi sono ormai ben strutturate. In generale, tali effetti replicano con buona approssimazione l'azione degli stessi grassi sui livelli plasmatici della colesterolemia LDL, anche se pure gli effetti sulla colesterolemia HDL, e forse su ulteriori parametri metabolici, sembrano giocare un ruolo non trascurabile.

Le categorie di maggiore interesse, a questo proposito, sono quella degli acidi grassi insaturi a conformazione *trans*, dei saturi, dei monoinsaturi, dei polinsaturi della serie omega 6 ed omega 3. Attualmente si ritiene che i grassi non dovrebbero eccedere il 30-35% delle calorie totali.

Gli acidi grassi insaturi a conformazione *trans*, presenti in alcuni grassi di origine industriale (essenzialmente, le margarine "dure" di vecchia concezione), ottenuti da oli ricchi di acidi grassi insaturi sottoposti a processi di saturazione catalitica che comportano anche un certo grado di

isomerizzazione se la saturazione stessa è incompleta, sembrano caratterizzati da un effetto nettamente sfavorevole sia sul profilo lipidico sia sul rischio di eventi cardiovascolari. Questi acidi grassi, probabilmente per la capacità di interagire con i recettori PPAR-alfa, riducono i livelli plasmatici del colesterolo HDL, aumentando al tempo stesso quelli del colesterolo LDL (81). Svolgono anche un'azione pro-infiammatoria, valutabile come incremento della proteina C reattiva o di alcune interleuchine, deprimono la funzione endoteliale, svolgono un ruolo di tipo pro-aritmico (82). Il loro consumo correla linearmente con il rischio di eventi coronarici in numerosi studi di carattere osservazionale (83).

Questi acidi grassi, che rappresentavano un costituente strutturale importante delle vecchie margarine dure in panetto (ma che sono virtualmente assenti dalle margarine più moderne, più morbide e spalmabili), sono in realtà poco consumati nel mondo mediterraneo, ed in Italia in particolare rendono conto di poco più dell'1%

Tabella 2 - Punti chiave.

GRASSI
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vanno privilegiati gli oli, come l'olio extravergine d'oliva, ad elevato contenuto in acidi grassi monoinsaturi, o gli oli di semi, ricchi in <math>\omega 6</math> (particolarmente acido linoleico) dotato di un più marcato effetto ipocolesterolemizzante</li> <li>- Gli acidi grassi <math>\omega 3</math> non influenzano significativamente la colesterolemia totale ed LDL</li> <li>- Gli acidi grassi insaturi a conformazione <i>trans</i> sono accettabili solamente per la quota di derivazione lattiero-casearia.</li> </ul>
COLESTEROLO
<ul style="list-style-type: none"> <li>- L'effetto del colesterolo alimentare nella colesterolemia è molto variabile.</li> <li>- Sebbene appaia sensata la limitazione all'apporto di colesterolo alimentare (es.: uova) a meno di 300 mg/die, tale intervento non risulta spesso particolarmente rilevante nel controllo dell'ipercolesterolemia.</li> </ul>
COMPONENTI NON LIPIDICI DELLA DIETA
<ul style="list-style-type: none"> <li>- La sostituzione di acidi grassi ipercolesterolemizzanti con carboidrati alimentari può ridurre la colesterolemia totale e LDL, sebbene l'incremento dell'assunzione di carboidrati aumenti i trigliceridi plasmatici e riduca HDL-c.</li> <li>- Le fibre, ed in particolar modo quelle solubili, svolgono un ruolo importante nella modulazione del profilo lipidico.</li> <li>- Il consumo di proteine vegetali, specialmente se in sostituzione isocalorica con i carboidrati, è associato ad una modesta riduzione di colesterolemia e trigliceridemia.</li> </ul>
ALTRI COMPONENTI DELLA DIETA
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Il consumo di prodotti contenenti fitosteroli, soprattutto se durante i pasti principali, riduce la colesterolemia totale e LDL, senza effetti significativi su HDL-c e trigliceridemia.</li> <li>- La colesterolemia totale e LDL, ma non HDL-c e trigliceridemia, vengono ridotte dal consumo di proteine della soia in sostituzione di proteine animali (soprattutto nei soggetti francamente ipercolesterolemici) e di alimenti supplementati con <math>\beta</math>-glucano.</li> </ul>
DIETA MEDITERRANEA
<ul style="list-style-type: none"> <li>- L'associazione tra dieta Mediterranea e riduzione del rischio cardiovascolare è ben documentata in numerose pubblicazioni scientifiche.</li> <li>- La dieta Mediterranea può costituire il punto di partenza per una strategia di prevenzione delle malattie cardiovascolari; probabilmente la sua azione protettiva è mediata anche da effetti diversi dal controllo del profilo lipidico.</li> </ul>

dei consumi di grassi totali. Il consumo di questi acidi grassi, stigmatizzato da molte linee guida e bandito nei Ristoranti di alcune aree metropolitane come New York (84), dovrebbe essere minimizzato, e mantenersi comunque di sotto dell'1% delle calorie totali. La differenza tra gli effetti metabolici degli acidi grassi *trans* di origine industriale e di quelli naturalmente contenuti nei prodotti lattiero-caseari (in genere caratterizzati da una diversa distribuzione degli isomeri) non è a tutt'oggi ben nota, anche se prevale il concetto di una minore o nulla aterogenicità di questi ultimi (85).

Gli *acidi grassi saturi* a catena carboniosa media o lunga (tra 12 e 16 atomi di

carbonio), tendono invece ad aumentare i livelli plasmatici del colesterolo LDL, ma anche quelli del colesterolo HDL; anche se, secondo alcuni studi, le HDL derivanti dal consumo dei saturi potrebbero essere funzionalmente meno efficaci, nei processi di trasporto inverso del colesterolo, rispetto a quelle "native" (86). L'acido grasso saturo a 18 atomi di carbonio, o acido stearico, sembra invece svolgere un ruolo trascurabile sul profilo lipidico, forse per il suo ridotto assorbimento intestinale e/o la sua conversione, relativamente efficiente, in acido oleico (87). Nella maggior parte degli studi osservazionali alti livelli di consumo di questi acidi grassi si associano

ad un aumento significativo del rischio coronarico e cardiovascolare in generale (88). Alcuni studi più recenti, tuttavia, non hanno confermato questa associazione; una metanalisi, in particolare, ha identificato un'associazione nulla tra il consumo di questi acidi grassi ed il rischio di eventi cardiovascolari totali (89). Seppure criticata sul piano metodologico, per aver effettuato un "aggiustamento" statistico per i livelli di colesterolo (eliminando quindi dall'analisi quello che probabilmente è il fattore intermedio che lega il consumo di saturi con il rischio coronarico) (90), questa meta-analisi sta inducendo un ripensamento delle indicazioni di consumo relative a questi prodotti, ed agli alimenti che ne sono ricchi (burro, latte e formaggi).

La scarsa correlazione degli alimenti del gruppo lattiero-caseario con il rischio cardiovascolare è stata confermata anche da una metanalisi ad hoc (91). Attualmente si ritiene che questi acidi grassi non dovrebbero eccedere il 10% delle calorie totali nei soggetti normocolesterolemici, ed il 7% tra gli ipercolesterolemici.

Più chiare sono le informazioni sugli effetti dei *monoinsaturi*, il cui rappresentante principale nella dieta mediterranea (come in generale in tutte le diete umane), è l'acido oleico, a 18 atomi di carbonio con un doppio legame in posizione 9. Nella maggior parte degli studi pubblicati i grassi monoinsaturi non influenzano in maniera significativa la colesterolemia totale, per un blando effetto di riduzione della colesterolemia LDL associato un modesto effetto di aumento della frazione legata alle HDL (92, 93). Nonostante questo effetto si associ quindi ad un miglioramento del rapporto tra lipoproteine aterogene e protettive, e debba quindi teoricamente associarsi ad una protezione dal rischio coronarico, l'apporto alimentare di acido oleico non sembra associarsi a una significativa

protezione cardiovascolare nella maggior parte degli studi osservazionali (88). Nel mondo mediterraneo la fonte principale di questo acido grasso è l'olio di oliva, il cui consumo invece tende ad associarsi una riduzione del rischio coronarico; è opinione diffusa tra gli addetti ai lavori che larga parte dell'effetto protettivo dell'olio d'oliva, specialmente del cosiddetto "extravergine" sia in realtà dovuto ai polifenoli, a spiccata azione antiossidante, di cui questa forma di olio d'oliva è ricca (vedi oltre). Questi acidi grassi dovrebbero rappresentare il 10-15% delle calorie totali.

Gli acidi grassi con almeno due doppi legami nella loro molecola sono definiti *polinsaturi*. Sul piano funzionale esistono diverse categorie di acidi grassi con queste caratteristiche, con effetti fisiologici diversi. Gli acidi grassi della serie omega 6, il cui capostipite è l'acido linoleico, sono acidi grassi essenziali (che l'organismo deve assumere con gli alimenti, non essendo in grado di inserire il doppio legame in posizione omega 6) dotati di una buona efficacia ipocolesterolemizzante, specie in sostituzione degli acidi grassi saturi e insaturi a conformazione *trans*, dei monoinsaturi e dei carboidrati complessi (92). In molti studi osservazionali, ed in alcuni studi di intervento, un adeguato apporto di acidi grassi della serie omega 6, ed in particolare di acido linoleico, si associa una significativa riduzione del rischio cardiovascolare (94,95).

Anche gli acidi grassi della serie omega 3, il cui capostipite è l'acido alfa-linolenico, sono essenziali. Si tratta di acidi grassi relativamente poco rappresentati nel mondo sia vegetale che animale; nei vegetali è presente soprattutto l'acido alfa-linolenico (noci, verdure in foglia), mentre nel mondo marino sono più rappresentati gli acidi grassi a catena più lunga, rispettivamente a 20 (acido Eicosapentenoico, o EPA) e 22

(acido Docosaesaenoico, o DHA) atomi di carbonio. Un adeguato apporto di questi acidi grassi sembra svolgere un ruolo significativo nella riduzione del rischio di morte improvvisa (96,97), mentre la riduzione del rischio di infarto, osservata in alcuni studi ma non in altri, è tuttora oggetto di dibattito. Non svolgono invece una significativa azione di tipo ipocolesterolemizzante, mentre ad alti dosaggi influenzano i valori della trigliceridemia (98) e, secondo alcuni dati, della pressione arteriosa. Attualmente si ritiene che questi acidi grassi polinsaturi della famiglia omega 6 dovrebbero rappresentare dal 6 al 10% del totale, mentre per gli omega 3 si preferiscono indicazioni assolute (circa 2 grammi/die di acido alfa-linolenico e 500-600 mg/die di EPA+DHA).

Nonostante, dal punto di vista strettamente biochimico, l'EPA competa con l'acido arachidonico per la formazione di composti della famiglia degli eicosanoidi con differente effetto sull'aggregazione piastrinica, sul tono vascolare, e sull'infiammazione, ed alfa-linolenico e linoleico utilizzino lo stesso sistema enzimatico (la famiglia delle  $\Delta 6$  desaturasi) per l'allungamento ai composti dello stesso gruppo a 20 o 22 atomi di carbonio, le evidenze ed i documenti di consenso più recenti suggeriscono che il rapporto omega 6/omega 3 non rappresenti un utile strumento per guidare l'assunzione di polinsaturi dietetici (99).

Il dibattito scientifico sugli effetti del *colesterolo di origine alimentare*, apportato dai soli cibi di origine animale, sui livelli della colesterolemia totale ed LDL, e quindi sul rischio cardiovascolare, è tuttora aperto. Il colesterolo assunto con la dieta tende infatti ad aumentare le concentrazioni plasmatiche delle LDL (100), ma tale aumento è di ampiezza nettamente più contenuta rispetto a quello attribuibile a

consumi elevati di acidi grassi saturi o insaturi a conformazione *trans*.

La difficoltà nel determinare la rilevanza dell'impatto che il colesterolo della dieta esercita su quello plasmatico è attribuibile innanzitutto alla grande variabilità inter-individuale del metabolismo di questa molecola, condizionata sia da situazioni patologiche sia da fattori genetici. La risposta lipidemica all'apporto di colesterolo alimentare è infatti ridotta tra i soggetti con insulino-resistenza, specie se obesi (101), e tra i cosiddetti "sintetizzatori": le persone, in altre parole, nelle quali il determinante principale della produzione di VLDL da parte del fegato è la sintesi epatica di colesterolo, piuttosto che l'assorbimento del colesterolo stesso a livello intestinale. Purtroppo non è attualmente possibile, per i laboratori clinici, definire lo status metabolico delle persone in relazione alla sintesi/assorbimento del colesterolo. Le Linee Guida continuano a prescrivere che i pazienti ipercolesterolemici, diabetici o cardiopatici non assumano più di 200 mg di colesterolo al giorno con gli alimenti, mentre per gli individui sani si raccomanda di non superare i 300 mg/die (102).

Un certo consumo alimentare di uova (fino a 4-5 la settimana), alla luce dei dati più recenti, può tuttavia entrare più liberamente anche nella dieta dei soggetti con moderata ipercolesterolemia.

In conclusione, le vedute più recenti suggeriscono di focalizzare l'attenzione del pubblico più sulla qualità dei grassi da consumare (con preferenza ai mono- polinsaturi, moderata riduzione dei saturi, drastica riduzione degli insaturi a conformazione *trans* di origine industriale) che sulla loro quantità, che può non essere ridotta in chi non ecceda il limite del 30-35% delle calorie totali. I prodotti lattiero-caseari, in particolare, nonostante siano

una fonte di saturi, non sembrano aumentare il rischio coronarico se consumati in quantità non eccessive. I grassi di condimento devono fornire quantità bilanciate di mono- e polinsaturi della serie omega 6. L'apporto adeguato di acidi grassi omega 3, se necessario, può essere raggiunto mediante specifiche integrazioni.

#### *Interventi finalizzati a potenziare l'attività ipocolesterolemizzante della dieta*

Il controllo della colesterolemia LDL ottenibile mediante gli interventi di correzione dietetica prima ricordati può essere aumentato, in modo sensibile, utilizzando alcuni alimenti funzionali già da tempo disponibili sul nostro mercato.

L'uso di alimenti arricchiti in fitosteroli, a dosi comprese tra 1,5 e 2,0 g/die, riduce la colesterolemia totale ed LDL tra il 7 ed il 10%, senza effetti significativi sui livelli plasmatici dei trigliceridi e del colesterolo HDL (103, 104). Poiché i fitosteroli inibiscono competitivamente anche l'assorbimento di alcuni carotenoidi, è opportuno aumentare il consumo di vegetali colorati in giallo, arancione e rosso.

Riduzioni di minore ampiezza percentuale della colesterolemia LDL, sempre in assenza di variazioni significative delle altre frazioni lipoproteiche, possono essere ottenute mediante il consumo di proteine di soia (alla dose di 25 g/die) (105) o di alimenti arricchiti in beta-glucano, una fibra solubile naturalmente presente nell'orzo e nell'avena e disponibile in un'ampia gamma di prodotti (106).

Secondo alcuni studi sperimentali la combinazione di un'appropriata selezione dei grassi alimentari, dell'uso di prodotti arricchiti in fitosteroli, proteine di soia, fibra solubile (secondo il modello definito da Jenkins "portfolio-diet") può ridurre la colesterolemia fino al 15-20% (107), permettendo di evitare il ricorso a farmaci ad

un'ampia percentuale dei soggetti con valori non ottimali della colesterolemia LDL nel nostro Paese (108).

#### *Carboidrati e fibra alimentare*

La sostituzione isocalorica di grassi saturi e *trans* con carboidrati riduce i livelli sia del colesterolo totale che LDL. Tuttavia l'incremento dei livelli di assunzione di carboidrati, anche in sostituzione dei saturi, provoca un aumento dei trigliceridi plasmatici (e conseguentemente delle LDL piccole e dense, più aterogene) nonché la riduzione dei livelli delle HDL (109). In particolare gli zuccheri semplici, come il glucosio e il fruttosio, sarebbero responsabili dell'effetto ipertrigliceridemizzante, mentre il saccarosio provocherebbe anche la riduzione della colesterolemia HDL. Tale effetto di riduzione delle lipoproteine aterogene, inoltre, non si osserva se ad essere sostituiti dai carboidrati sono gli acidi grassi mono- e poli-insaturi (110).

La suddivisione più moderna dei carboidrati è tuttavia basata sul loro indice glicemico, e cioè sulla capacità dei singoli carboidrati di influenzare più o meno ampiamente la glicemia e l'insulinemia postprandiali; in generale i carboidrati a basso indice glicemico non hanno alcun effetto sfavorevole sui trigliceridi o sul colesterolo HDL (che anzi migliorerebbero secondo alcuni studi) (111) ed il loro consumo non si associa ad un aumento del rischio cardiovascolare, che invece farebbe seguito al consumo di diete ad elevato indice glicemico medio. Anche la fibra assunta con gli alimenti svolge un ruolo nella modulazione del profilo lipidico: in particolare 5-10 g al giorno di fibre solubili, come le pectine, i beta-glucani e l'emiacellulosa, riducono anche del 5% i livelli di colesterolo LDL; in particolare, secondo una meta-analisi di Brown, ogni grammo di fibra abbassa di circa 2 mg/dL il colesterolo totale

e di 2,5 mg/dL il colesterolo LDL, senza alcun effetto sul colesterolo HDL (112). Il beta-glucano, una fibra solubile, alla dose di 3 grammi/die, come si ricordava è stato recentemente riconosciuto come ipocolesterolemizzante dall'EFSA. Tale claim è confortato da studi molto recenti. L'FDA ha invece concesso al betaglucano stesso un claim di "riduzione del rischio coronarico" (correlato alla capacità dei prodotti che ne forniscono una quantità adeguata di ridurre la colesterolemia totale ed LDL). La fibra svolgerebbe anche una significativa azione antinfiammatoria, che contribuirebbe alla sua azione di protezione cardiovascolare, oltre a modulare l'assorbimento di trigliceridi e di glucidi in fase post-prandiale, favorendo così un minore aumento della glicemia e della trigliceridemia dopo i pasti. Va ancora osservato che in molti studi di carattere osservazionale, il consumo di una fonte specifica di carboidrati, e cioè i cereali integrali, si associa ad un miglioramento del profilo lipidico ed ad una riduzione del rischio cardiovascolare, anche se raffrontato a persone che consumano invece preferenzialmente cereali raffinati (113). Tale effetto sarebbe superiore rispetto a quello attribuibile al semplice effetto della fibra contenuta in tali alimenti, e troverebbe una spiegazione anche nella ricchezza, negli alimenti a base di cereali integrali, di componenti ad azione antiossidante ed anti-infiammatoria. L'apporto di fibra nell'alimentazione dovrebbe collocarsi sui 30 g/die; i dati osservazionali, relativi anche al nostro Paese, suggeriscono che in realtà la maggior parte della popolazione sia ben distante da questi valori, e si collochi invece sui 20 g/die.

#### *Restrizione sodica*

Vari studi prospettici su campioni rappresentativi di popolazione in diversi Paesi hanno evidenziato un'associazione diretta

tra consumo abituale di sodio e rischio cardio e cerebrovascolare (114, 115).

La prevalenza di ipertensione arteriosa in diverse popolazioni è risultata significativamente associata al consumo abituale di sale.

Questo è risultato particolarmente evidente nello studio INTERSALT (116) condotto su oltre 10.000 individui di età media reclutati in 52 centri di 32 diversi Paesi. Dai dati INTERSALT è stato stimato che una differenza di 100 mmol/die nell'escrezione urinaria di sodio si tradurrebbe nell'arco di 30 anni in un aumento pressorio di circa 10/6 mmHg. Il Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) Study (117) ha dimostrato l'efficacia della restrizione sodica moderata nel ridurre la PA in persone con pressione normale-alta, dimostrando anche che l'effetto di questa misura è additivo rispetto ad altri tipi di intervento igienico dietetico. Due meta-analisi che hanno preso in esame gli effetti pressori di una "moderata" riduzione di 78 mmol di sodio pro die (4,6 g di sale) hanno mostrato che a tale riduzione corrisponde una riduzione media della pressione arteriosa di 5,1/2,7 mmHg, negli ipertesi, e di 2/1 mmHg nei normotesi.

La seconda (118) meta-analisi ha mostrato che, individui di età inferiore a 18 anni, la riduzione media del consumo di sale del 42% si associava ad una riduzione altamente significativa di 1,2/1,3 mmHg di PA. Alcuni individui sono maggiormente sensibili al sodio e questa maggiore sodio-sensibilità sembra essere correlata alla gravità dell'ipertensione, all'età, al sovrappeso e all'obesità, alla resistenza insulinica. Il consumo di sodio in eccesso potrebbe indurre lo sviluppo di danno d'organo al di là degli effetti pressori attraverso un aumento della produzione di radicali liberi dell'ossigeno. In base ai dati disponibili, il consumo medio quotidiano di sale nel no-

stro Paese supera i 9-11 g. Il fabbisogno di sodio in condizioni normali non supera i 20 mEq (460 mg) al giorno, corrispondenti a 1 gr di sale, e la quantità in eccesso viene eliminata attraverso le urine.

Sulla base dei dati disponibili è certamente motivata e condivisibile la raccomandazione dell'OMS di ridurre il consumo medio di sale nella popolazione a meno di 5 g/die (85 mmol di sodio).

Deve essere tenuto presente che il sodio aggiunto a tavola o in cucina ("discrezionale") rappresenta in media il 36% dell'assunzione totale di sodio in Italia (119).

Il sodio contenuto "naturalmente" negli alimenti e nelle bevande, tra cui l'acqua potabile, corrisponde a circa il 10% dell'apporto totale (38).

La quota dell'apporto che deriva dal sodio aggiunto nei prodotti trasformati, artigianali, industriali o dalla ristorazione collettiva, è pari a circa il 55% del totale. I cereali e i loro derivati, tra cui in particolare il pane, rappresentano la principale fonte di sodio non "discrezionale" (42%), mentre carne, uova, pesce costituiscono il 31% e latte e derivati il 21%. Molto basso è il contributo della frutta, della verdura e degli ortaggi, pari a circa il 5%.

È evidente che l'implementazione delle politiche di riduzione del consumo di sale richiede anche un costruttivo rapporto con l'industria, per realizzare l'obiettivo di ridurre progressivamente il contenuto di sodio di tutti i prodotti alimentari.

L'uso del pane senza sale aggiunto ("sciapo") di alcune regioni italiane può essere un ottimo mezzo per la riduzione dell'apporto di questa sostanza.

Deve essere anche ricordato che un elevato consumo di sale si associa non solo ad una aumentata incidenza di malattie cardiovascolari, ma anche a un aumento rischio di cancro gastrico, comporta un incremento della escrezione urinaria di albu-

mina, e rappresenta una causa importante di nefrolitiasi. In conclusione, il rapporto costo/beneficio di una riduzione del consumo di sale a livello di popolazione, fino a valori pari a 5 g/die come raccomandato all'OMS, appare molto favorevole in base agli studi disponibili. La riduzione deve essere graduale per permettere un resetting dei recettori per il salato, rendendo così accettabile, per il consumatore, la modifica del gusto.

Al fine di ridurre l'incidenza di patologie tiroidee, è opportuno che la riduzione sistematica del consumo di sale si accompagni ad un incremento proporzionale dell'uso di sale iodato.

#### *Folati, vitamine del gruppo B e controllo dell'omocisteinemia*

In molti studi osservazionali, elevati livelli plasmatici di omocisteina si associano ad un aumento del rischio cardio- e cerebro-vascolare (120).

Poiché una combinazione di vitamina B6, B12 e di folati è in grado di ridurre significativamente tali livelli, si è ipotizzato che un adeguato apporto di alimenti naturalmente ricchi di queste vitamine (come molte verdure in foglia) o una diretta integrazione vitaminica con le stesse sostanze, potesse ridurre, specularmente, il rischio cardiovascolare dei soggetti trattati.

I numerosi studi di intervento controllati e randomizzati che hanno affrontato il tema, tuttavia, hanno concordemente rilevato che il rischio cardiovascolare non si riduce a fronte di tali interventi, nonostante si assista, come atteso, a significativi cali dei livelli plasmatici dell'omocisteina (121).

Un aumento, alimentare o da integrazione, dell'apporto di queste vitamine non sembra quindi svolgere alcun ruolo significativo nella riduzione del rischio cardiovascolare.

### *Antiossidanti*

Innumerevoli studi di carattere osservazionale hanno documentato che un elevato apporto alimentare di sostanze ad azione antiossidante (o elevati livelli plasmatici degli stessi composti) si associano ad una riduzione del rischio di incorrere in eventi cardiovascolari. Tale effetto protettivo viene classicamente attribuito alla capacità di queste molecole di ridurre l'ossidazione delle lipoproteine LDL (che ne aumenta l'aterogenicità), di svolgere un'azione antinfiammatoria (documentata dalla riduzione dei livelli plasmatici della PCR o di alcune interleuchine) o di aumentare l'emivita del Nitrossido (NO), facilitando così una fisiologica risposta degli endoteli. Le più recenti informazioni sul ruolo dei fenomeni ossidativi e del loro controllo, in ogni caso, documentano come un certo livello di attività dei meccanismi ossidativi sia essenziale per la normale funzionalità di molti meccanismi fisiologici di segnale. In studi osservazionali molte delle molecole antiossidanti sono risultate associate in studi osservazionali ad una protezione dalle malattie cardiovascolari; tuttavia (e specificamente la vitamina E, il  $\beta$ -carotene, la vitamina C), testate in trials clinici controllati, da sole o in combinazione, a differenti dosaggi, non hanno tuttavia influenzato in alcun modo l'incidenza di eventi cardiovascolari nei soggetti trattati; due studi con  $\beta$ -carotene sono stati in realtà interrotti in anticipo per un'evidenza di danno nel braccio trattato con questa sostanza, rispetto al gruppo placebo (123, 124).

Attualmente si ritiene che un'alimentazione naturalmente ricca di antiossidanti (essenzialmente una dieta ricca in vegetali, specie in vegetali colorati) possa svolgere effetti protettivi nei riguardi del rischio di malattie cardiovascolari (e forse di alcune patologie su base neoplastica), ma va

ricordato che tale ipotesi si basa essenzialmente su dati analoghi a quelli a suo tempo disponibili per gli antiossidanti che hanno fallito i trials clinici in doppio cieco. Certamente, nell'ambito di una dieta ricca in vegetali sono presenti molte o moltissime molecole ad azione antiossidante, che possono funzionare sinergicamente, ed in particolare sono presenti molecole con caratteristiche chimico-fisiche specifiche (idro-lipofilia), che permettono loro di collocarsi selettivamente nelle interfacce idrolipidiche, dove probabilmente i processi ossidativi svolgono un'azione particolarmente dannosa.

Non va trascurato poi che i sistemi antiossidanti plasmatici sono estremamente efficaci, e difficilmente modificabili con interventi di natura sia dietetica sia farmacologica, e che, d'altra parte, lo studio di questi fenomeni è tuttora caratterizzato da problemi metodologici non irrilevanti.

### *Alcool a dosi moderate*

L'associazione tra il consumo di dosi moderate di alcool ed una riduzione del rischio di eventi coronarici, e più in generale di natura cardiovascolare, emerge da una ricca serie di studi di carattere osservazionale, condotta in varie culture ed in vari Paesi del mondo, studiando l'utilizzo di differenti bevande alcoliche. L'effetto sulle varie patologie sembra differente: mentre la riduzione del rischio coronarico sarebbe crescente con il crescere dei consumi, anche in aree di apporto elevate o eccessive (125), il rischio di ictus correla con il consumo di alcool in modo più complesso, secondo una curva a "J" (126). La mortalità per tutte le cause mostra un minimo per consumi pari ad un drink nella popolazione femminile, e pari ad 1-2 drink in quella maschile (1 drink, pari a circa 10-13 grammi di alcool, corrisponde ad un tipico bicchiere di vino, o ad una lattina

di birra, o ancora ad un bicchierino standard di un superalcolico (127, 128). La maggior parte degli studi suggerisce che l'effetto protettivo sia attribuibile al contenuto in alcool delle bevande consumate, più che ai componenti minori delle stesse (ed in particolare alle sostanze polifenoliche presenti nel vino rosso, la cui biodisponibilità è bassa), anche se alcuni filoni di ricerca, specie in ambito mediterraneo, tendono a valorizzare anche il ruolo protettivo di questi composti (tra cui molto citato è il resveratrolo).

L'effetto protettivo sarebbe dovuto principalmente alla capacità dell'alcool di aumentare i livelli plasmatici delle lipoproteine HDL, promuovendo la sintesi dell'apo A-I (129), ma sono documentati effetti attribuibili all'alcool stesso sulla sensibilità all'insulina, sui meccanismi dell'infiammazione (documentati da variazioni dei livelli della PCR), sulla coagulazione e sulla fibrinolisi. Gli effetti sulla sensibilità all'insulina sono di particolare interesse, e potrebbero spiegare la ridotta comparsa di diabete di tipo 2 tra i consumatori moderati rispetto agli astemi (130), e la migliore prognosi cardiovascolare di diabetici con moderato consumo di alcool rispetto ai diabetici astemi. Si può anche ricordare che il consumo di dosi moderate di alcool, a differenza delle dosi elevate, non svolge effetti sfavorevoli sulla pressione arteriosa. Va osservato che tutti gli studi sugli effetti delle dosi moderate di alcool sono di carattere osservazionale, e non permettono pertanto di stabilire con certezza una relazione di tipo "causa-effetto". Anche per questi motivi (uniti alla documentata pericolosità dei consumi eccessivi) si ritiene in genere non corretto suggerire a persone astemie di iniziare il consumo di alcool a scopo preventivo; tali consumi, tuttavia, non devono essere scoraggiati nelle persone a basso rischio di abuso.

#### *Pattern dietetici specifici: la dieta mediterranea*

Uno dei modelli alimentare più studiati, in un'ottica di prevenzione cardiovascolare, è la cosiddetta dieta mediterranea (131); nel bacino del Mediterraneo, infatti, l'incidenza di eventi cardiovascolari è da sempre sensibilmente meno elevata che nel resto del mondo industrializzato.

Le caratteristiche della dieta mediterranea, d'altra parte, non sono facilmente ed esattamente definibili (le abitudini alimentari dell'Italia meridionale sono, per esempio, differenti da quelle greche, o spagnole, sia per la quantità di olio di oliva utilizzato, sia per il differente consumo di latticini o di pesce); la stessa spiegazione degli effetti protettivi della dieta mediterranea stessa non è poi del tutto chiara: ad un certo miglioramento del profilo lipidico, associato all'aderenza alla dieta mediterranea stessa, si accompagnano infatti i possibili effetti di un'elevata assunzione di alimenti di origine vegetale, caratterizzati da un pattern specifico di acidi grassi e da una notevole ricchezza di antiossidanti, e la possibile azione protettiva attribuibile al moderato consumo di carni e di alcool.

Il consumo di pesce, contrariamente a quanto spesso si ritiene, non è mediamente molto elevato nel modello tipico, tranne che nelle aree costiere.

È possibile che gli effetti protettivi della cosiddetta dieta mediterranea siano almeno in parte dovuti, più complessivamente, allo stile di vita tipico delle popolazioni mediterranee, caratterizzato da maggiore convivialità, minore stress soggettivo, minore competitività, maggiore protezione sociale. Va anche ricordato che, in genere, i livelli di attività fisica della popolazione nel mondo mediterraneo erano elevati, e bilanciavano in modo adeguato l'apporto dietetico di calorie.

D'altra parte, è intuitivo che la composizione della dieta mediterranea stessa riflette semplicemente gli alimenti facilmente reperibili nelle aree rurali a basso reddito del bacino del Mediterraneo attorno alla metà del secolo scorso, e non è ovviamente stata in alcun modo selezionata per proteggere dalle malattie cardiovascolari o da altre patologie degenerative.

Il modello mediterraneo va pertanto considerato un prezioso punto di partenza, la cui efficacia è confermata da consistenti dati epidemiologici, nella definizione di un pattern dietetico ottimale per la prevenzione cardiovascolare: ma si tratta comunque un modello "perfettibile", che il progresso della ricerca nutrizionale potrà rendere ancora più efficace (per esempio aumentando l'effetto nei confronti della colesterolemia LDL, non massimale, o riducendo il contenuto di sale e quindi di sodio, spesso tuttora elevato).

Anche altri aspetti dello stile di vita mediterraneo (non necessariamente di carattere dietetico) vanno probabilmente considerati con attenzione.

#### *Nutrizione e salute: problemi metodologici ed il futuro della ricerca*

Molte delle informazioni attualmente disponibili relative agli effetti dell'alimentazione sulle malattie degenerative (ed in particolare sulle malattie cardiovascolari) derivano dall'analisi di studi di carattere epidemiologico, di natura osservazionale. Tali studi, come è noto, non permettono di identificare con certezza relazioni di causalità, e possono pertanto portare ad attribuire erroneamente un ruolo diretto protettivo (o, al contrario, sfavorevole) ad alimenti o nutrienti che invece sono solamente markers di consumo dei veri fattori di rischio o di protezione. La rilevanza pratica di una tale situazione è intuitiva, ove si consideri che, nel notissimo Nur-

ses' Health Study, il consumo di numerosi alimenti o nutrienti si assocerebbe a riduzioni individuali del rischio coronarico dell'ordine del 10, 20 o del 30%. Tali effetti protettivi, ove causali (ed additivi), permetterebbero agevolmente di ottenere riduzioni largamente superiori al 100% del rischio coronarico e cardiovascolare, cosa evidentemente non possibile.

Inoltre, i risultati ottenuti in grandi studi di intervento controllati, contro placebo, condotti impiegando vitamine del gruppo B e folati, o molecole ad azione antiossidante, che si sono rivelati opposti a quelli raccolti negli studi di coorte che hanno esaminato il ruolo delle stesse sostanze, inducono ad una necessaria cautela nell'interpretazione dei dati di natura osservazionale.

Va anche sottolineato che la raccolta delle informazioni sulle abitudini alimentari, di notevole complessità e gravata da un'elevata e forse inevitabile imprecisione, rende ulteriormente più complesso l'accertamento delle relazioni tra livelli di consumo ed incidenza, nel tempo, di specifiche patologie.

In tale contesto, appare ragionevole proporre che:

- si cerchi di identificare markers oggettivi di consumo di alimenti e nutrienti, per migliorare la qualità del rilievo degli effettivi livelli di assunzione da parte della popolazione;
- si gerarchizzino adeguatamente le informazioni ottenute dagli studi di natura osservazionale o, invece, dagli studi controllati di intervento;
- si privilegino, specie ai fini della formulazione delle linee guida che impattano sui comportamenti della popolazione, gli studi di intervento, condotti su endpoints anche intermedi ma validati in maniera incontrovertibile (ad es.: valori pressori, colesterolemia LDL);

- si trasmettano al pubblico informazioni di qualità controllata sulla relazione tra alimenti e salute, basate su informazioni prive di pregiudizi (connessi per esempio ai concetti di “natura” e “naturalità”) e valutate criticamente dalla comunità scientifica.

La possibilità di orientare le scelte individuali delle persone, in un’ottica di prevenzione cardiovascolare, sulla base dello specifico patrimonio genetico (nutrigenetica e nutrigenomica) appare attualmente solo un’interessante (e probabilmente promettente) area di studio, senza immediate ricadute pratiche.

È anche importante sottolineare come l’implementazione pratica delle informazioni ottenute dagli studi scientifici implichi un importante supporto dell’industria alimentare.

L’esperienza infatti insegna che alimenti utili sul piano salutistico, o funzionale, ma non sufficientemente “buoni” non vengono premiati dalla scelta dei consumatori, con l’eccezione forse di un piccolo gruppo di persone molto attente ed informate. È quindi molto importante che si cerchi di aumentare la collaborazione tra il mondo scientifico ed il mondo delle industrie alimentari, con l’obiettivo di rendere disponibili alimenti di gusto attraente e con caratteristiche funzionali interessanti.

## Bibliografia

1. Thompson PD, Buchner D, Piña IL et al. Exercise and Physical Activity in the Prevention and Treatment of Atherosclerotic Cardiovascular Disease A Statement From the Council on Clinical Cardiology and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2003; 107: 3109-3116.
2. Berlin JA, Colditz GA. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coro-

## GLOSSARIO

**Acidi grassi saturi:** Famiglia di acidi grassi (AG) che non hanno, nella loro molecola, alcun doppio legame. I principali AG saturi sono il miristico (14:0), il palmitico (16:0) e lo stearico (18:0).

**Acidi grassi monoinsaturi:** Famiglia di AG con un solo doppio legame nella loro molecola. Il principale AG monoinsaturo è l’oleico (18:1).

**Acidi grassi polinsaturi omega 3 ( $\omega$ -3):** Famiglia di AG polinsaturi (con due o più doppi legami) il cui ultimo doppio legame è presente sul terzo carbonio a partire dal carbonio terminale (o “ $\omega$ ”). I principali omega 3 sono l’acido alfa-linolenico (ALA, 18:3), l’eicosapentenoico (EPA, 20:5) ed il docosaesaenoico (DHA, 22:6).

**Acidi grassi polinsaturi omega 6 ( $\omega$ -6):** Famiglia di AG polinsaturi il cui ultimo doppio legame è presente sul sesto carbonio a partire dal carbonio  $\omega$ . Il principale omega 6 è l’acido linoleico (LA, 18:2).

**Acido grasso *cis*:** AG che contiene i doppi legami solamente in configurazione *cis*. I grassi insaturi naturali di origine vegetale sono sempre nella forma *cis*.

**Acido grasso *trans*:**

AG che presenta almeno un doppio legame in configurazione *trans*. Assenti nel mondo vegetale, gli AG *trans* provengono da fonti alimentari quali ad esempio le margarine di vecchia concezione, per la produzione delle quali i doppi legami di oli vegetali vengono in parte idrogenati e in parte isomerizzati dalla forma *cis* alla forma *trans*, e dai prodotti lattiero caseari o carni dei ruminanti (nel cui rumine avviene la stessa conversione).

- nary heart disease. *American Journal of Epidemiology*. 1990; 132: 612-628.
3. Nocon M, Hiemann T, Muller-Riemenschneider F et al. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*. 2008; 15: 239-246.
4. Sofi F, Capalbo A, Cesari F et al. Physical activity during leisure time and primary prevention of coronary heart disease: an

- updated meta-analysis of cohort studies. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*, vol. 15: 247-257, 2008.
5. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2006 ; 29: 2518 -2527.
  6. Mourier A, Gautier JF, De Kerviler E et al. Mobilization of visceral adipose tissue related to the improvement in insulin sensitivity in response to physical training in NIDDM: effects of branched-chain amino acid supplements. *Diabetes Care*. 1997; 20: 385-391.
  7. Pavlou KN, Whatley JE, Jannace PW. Exercise as an adjunct to weight loss and maintenance in moderately obese subjects. *Am J Clin Nutr*. 1989; 49: 1110-1114.
  8. Di Pietro L, Kohl HW, Barlow CE et al. Improvements in cardiorespiratory fitness attenuate age-related weight gain in healthy men and women: the Aerobics Center Longitudinal Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998; 22: 55-62.
  9. Gillies CL, Abrams KR, Lambert et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *Br Med J*. 334: 209-302, 2007.
  10. Orozco LJ, Buchleitner AM, Gimenez-Perez G et al. Exercise or exercise and diet for preventing type 2 diabetes mellitus (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; Jul 16.
  11. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet*. 2006; 368: 1673-1679.
  12. Li G, Zhang P, Wang J, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet*. 2008; 371: 1783-1789.
  13. Di Loreto C, Fanelli C, Lucidi P, et al. Validation of a counseling strategy to promote the adoption and the maintenance of physical activity by type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*. 2003; 26: 404-408.
  14. Di Loreto C, Fanelli C, Lucidi P, et al. Make your diabetic patients walk: long-term impact of different amounts of physical activity on type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1295-1302.
  15. Balducci S, Zanuso S, Massarini M et al. The Italian Diabetes and Exercise Study (IDES): Design and methods for a prospective Italian multicenter trial of intensive lifestyle intervention in people with type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008; 18: 585-595.
  16. Balducci, S; Zanuso S, Nicolucci A et al. Effect of an intensive exercise intervention strategy on modifiable cardiovascular risk factors in type 2 diabetic subjects. A Randomized Controlled Trial: The Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). *Archives of Internal Medicine*. 2010; 170: 1794-1803.
  17. Thompson PD, Crouse SF, Goodpaster B, et al. The acute versus the chronic response to exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2001; 33: S438-S445.
  18. Leon AS, Sanchez OA. Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention. *Med Sci Sports Exerc*. 2001; 33: S502-S515.
  19. Leon AS, Sanchez O. Meta-analysis of the effects of aerobic exercise training on blood lipids. *Circulation*. 104: 414-415, 2001.
  20. Leon AS, Rice T, Mandel S, et al. Blood lipid response to 20 weeks of supervised exercise in a large biracial population: the HERITAGE Family Study. *Metabolism*. 2000; 49: 513-520.
  21. Couillard C, Despres JP, Lamarche B, et al. Effects of endurance exercise training on plasma HDL cholesterol levels depend on levels of triglycerides: evidence from men of the Health, Risk Factors, Exercise Training and Genetics (HERITAGE) Family Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21: 1226-1232.
  22. Kelley GA, Kelley KS. Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis

- of randomized-controlled trials. *Public Health*. 2007; 121: 643-655.
23. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc*. 2004; 36: 533-553.
  24. Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports Exerc*. 2001; 33: S484-S492.
  25. Diabetes Prevention Program Research Group: Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care*. 2005; 28: 888-894.
  26. Dagogo-Jack S. Primary prevention of cardiovascular disease in pre-diabetes: the glass is half-full and half-empty (editorial). *Diabetes Care*. 2005; 28: 971-972.
  27. Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL, et al. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care*. 2007; 30: 1374-1383.
  28. Loimaala A, Groundstroem K, Rinne M, et al. Effect of long-term endurance and strength training on metabolic control and arterial elasticity in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2009; 103: 972-977.
  29. Sigal RJ, Kenny GP, Boule' NG, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 147: 357-69, 2007.
  30. Maiorana A, O'Driscoll G, Cheetham C et al. The effect of combined aerobic and resistance exercise training on vascular function in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38: 860-866.
  31. Okada S, Hiuge A, Makino H, et al. Effect of exercise intervention on endothelial function and incidence of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 2010; 7: 828-833.
  32. Kim SH, Lee SJ, Kang ES, et al. Effects of lifestyle modification on metabolic parameters and carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2006; 55: 1053-1059.
  33. Madden KM, Lockhart C, Cuff D et al. Short-Term Aerobic Exercise Reduces Arterial Stiffness in Older Adults With Type 2 Diabetes, Hypertension, and Hypercholesterolemia. *Diabetes Care*. 2009; 32: 1531-1535.
  34. Middlebrooke AR, Elston LM, Macleod KM et al. Six months of aerobic exercise does not improve microvascular function in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2006; 49: 2263-2271.
  35. Bruunsgaard H, Pedersen BK. Age-related inflammatory cytokines and disease. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2003; 23: 15-39,
  36. Bruunsgaard H, Pedersen AN, Schroll M et al. Impaired production of proinflammatory cytokines in response to lipopolysaccharide (LPS) stimulation in elderly humans. *Clinical and Experimental Immunology*. 1999; 118: 235-241.
  37. Kadoglou NP, Iliadis F, Angelopoulou N et al. The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007; 14: 837-843.
  38. Zoppini G, Targher G, Zamboni C, et al. Effects of moderate intensity exercise training on plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in older patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006; 16: 543-549.
  39. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A et al. Physical exercise in type 2 diabetic patients with the metabolic syndrome is associated with a significant reduction of hs-CRP and other inflammatory and insulin resistance biomarkers, independent of weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc. Dis*. 2010; 20: 608-617.
  40. Haffner S, Temprosa M, Crandall J et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Intensive lifestyle intervention or metformin on inflammation and coagulation in participants with impaired glucose tolerance. *Diabetes*. 2005; 54: 1566-1572.
  41. S.K. Powers, J.C. Quindry, and A.N. Kavazis. Exercise-induced cardioprotection

- against myocardial ischemic perfusion injury. *Free Radical Biology and Medicine*. 2008; 44: 193-201.
42. Babai L, Szigeti Z, Parratt JR, Vègh A. Delayed cardioprotective effects of exercise in dogs are aminoguanidine sensitive: possible involvement of nitric oxide. *Clin Sci (Lond)*. 2002; 102: 435-445.
  43. Taylor RP, Olsen ME, Starnes JW. Improved post-ischemic function following acute exercise is not mediated by nitric oxide synthase in the rat heart. *Am J Physiol*. 2007; 292: H601-H607.
  44. Judge S, Jang YM, Smith A et al. Exercise by lifelong voluntary wheel running reduces subsarcolemmal and interfibrillar mitochondrial hydrogen peroxide production in the heart. *Am J Physiol*. 2005; 289: R1564-R1572.
  45. Locke M, Noble EG, Tanguay RM et al. Activation of heat-shock transcription factor in rat heart after heat shock and exercise. *Am J Physiol*. 1995; 268: C1387-C1394.
  46. Dohm GL, Tapscott EB, Kasperek GJ. Protein degradation during endurance exercise and recovery. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1987; 19: S166-171.
  47. French JP, Hamilton KL, Quindry JC et al. Exercise-induced protection against myocardial apoptosis and necrosis: MnSOD, calcium-handling proteins, and calpain. *FASEB Journal*. 2008; 22: 2862-2871.
  48. American College of Sports Medicine Position Stand. The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults. *Med Sci Sports Exerc*. 1998; 30: 975-991.
  49. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 1531-1540.
  50. Carnethon MR, Gidding SS, Nehgme R et al. Cardiorespiratory fitness in young adulthood and the development of cardiovascular disease risk factors. *JAMA*. 2003; 290: 3092-3100.
  51. Chase NL, Sui X, Lee DC and Blair SN. The association of cardiorespiratory fitness and physical activity with incidence of hypertension in men. *Am J Hypertens* 22: 417-424, 2009.
  52. Kodama S, Saito K, Tanaka S et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA*. 2009; 301: 2024-2035.
  53. Lee DC, Sui X, Church TS et al. Associations of cardiorespiratory fitness and obesity with risks of impaired fasting glucose and type 2 diabetes in men. *Diabetes Care*. 2009; 32: 257-262.
  54. Blair SN, Kohl III HW, Paffenbarger Jr RS et al. Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. *JAMA*. 1989; 262: 2395-2401.
  55. Gulati M, Black HR, Shaw LJ et al. The prognostic value of a nomogram for exercise capacity in women. *N Engl J Med*. 2005; 353: 468-475.
  56. Kokkinos P, Myers J, Kokkinos JP et al. Exercise capacity and mortality in black and white men. *Circulation*. 2008; 117: 614-622.
  57. Mora S, Redberg RF, Cui Y, et al. Ability of exercise testing to predict cardiovascular and all-cause death in asymptomatic women: a 20-year 34 Journal of Psychopharmacology 24(11) follow-up of the lipid research clinics prevalence study. *JAMA*. 2003; 290: 1600-1607.
  58. Sandvik L, Erikssen J, Thaulow E et al. Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men. *N Engl J Med*. 1993; 328: 533-537.
  59. Erikssen G, Liestol K, Bjørnholt J et al. Changes in physical fitness and changes in mortality. *Lancet*. 1998; 352: 759-762.
  60. Blair SN, Kohl III HW, Barlow CE et al. Changes in physical fitness and all cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men. *JAMA*. 1995; 273: 1093-1098.
  61. Physical Activity and Public Health Updated Recommendation for Adults From the

- American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*. 2007; 116: 1081-1093.
62. American College of Sports Medicine and American Diabetes Association. Exercise And Type 2 Diabetes: joint position statement. *Diabetes Care*. 2010; 33: e147-e167.
  63. Stile di vita in Italia. dati Ministero della Salute - D.G. della Programmazione Sanitaria.
  64. De Feo P, Fatone C, Burani P et al. An innovative model for changing the lifestyles of persons with obesity and/or type 2 diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest*. 2011; 34: e349-e354.
  65. Doll R, Hill AB Lung cancer and other causes of death in relation to smoking; a second report on the mortality of British doctors. *Br Med J*. 1956; 2(5001): 1071-1081.
  66. Mohiuddin SM, Mooss AN, Hunter CB, et al. Intensive smoking cessation intervention reduces mortality in high-risk smokers with cardiovascular disease. *Chest*. 2007; 131: 446-452.
  67. Rea TD, Heckbert SR, Kaplan RC, et al. Smoking status and risk for recurrent coronary events after myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2002; 137: 494-500
  68. Twardella D, Kupper-Nuybelen J, Rothenbacher D, et al. Short-term benefit of smoking cessation in patients with coronary heart disease: estimates based on self-reported smoking data and serum cotinine measurements. *Eur Heart J*. 2004; 25: 2101-2108.
  69. Aberg A, Bergstrand R, Johansson S, Ulvenstam G, Vedin A, Wedel H, et al. Cessation of smoking after myocardial infarction. Effects on mortality after 10 years. *Br Heart J*. 1983; 49: 416-422.
  70. Wilson K, Gibson N, Willan A, Cook D. Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. *Arch Intern Med*. 2000; 160: 939-44.
  71. Hedbäck B, Perk J, Wodlin P. Long-term reduction of cardiac mortality after myocardial infarction: 10-year results of a comprehensive rehabilitation programme. *Eur Heart J*. 1993; 14: 831-5.
  72. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. Ambrose JA, Barua RS. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 1731-1737.
  73. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project R.M. Conroy, K. Pyörälä, A.P. Fitzgerald, et al on behalf of the SCORE project group. *Eur Heart J*. 2003; 24: 987-1003.
  74. 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: 655-666.
  75. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1601-1613.
  76. Mozaffarian D. Trans fatty acids - effects on systemic inflammation and endothelial function. *Atheroscler (Suppl.)* 2006; 7: 29-32.
  77. Oh K, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Willett WC. Dietary fat intake and risk of coronary heart disease in women: 20 years of follow-up in the nurses' health study. *Am J Epidemiol*. 2005; 161: 672-679.
  78. Mello MM. New York City's war on fat. *N Engl J Med*. 2009; 360: 2015-2020.
  79. Jakobsen MU, Overvad K, Dyerberg J, Heitmann BL. Intake of ruminant trans fatty acids and risk of coronary heart disease. *Int J Epidemiol*. 2008 37: 173-182.
  80. Nicholls SJ, Lundman P, Harmer JA et al. Consumption of saturated fat impairs the anti-inflammatory properties of high-density lipoproteins and endothelial function. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 715-720.
  81. Mensink RP. Effects of stearic acid on plasma lipid and lipoproteins in humans. *Lipids*. 2005; 40: 1201-1205.
  82. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE et al. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*. 1997; 337: 1491-1499.
  83. 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*. 91: 2010; 535-546.

84. Stamler J. Diet-heart: a problematic revisit. *Am J Clin Nutr.* 2010; 91: 497-499.
85. 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: 158-171.
86. 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: 112-117.
87. Zock PL, Katan MB. Trans fatty acids, lipoproteins, and coronary risk. *Can J Physiol Pharmacol.* 1997; 75: 211-216.
88. 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: 1425-1432.
89. Harris WS, Mozaffarian D, Rimm E et al. Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2009; 119: 902-907.
90. Hu FB, Bronner L, Willett WC et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA.* 2002; 287: 1815-1821.
91. Albert CM, Campos H, Stampfer MJ et al. Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J Med.* 2002; 346: 1113-1118.
92. Harris WS. N-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr.* 1997; 65: 1645S-1654S.
93. AAVV. Fats and fatty acids in human nutrition. Report of an expert consultation. *FAO Food and Nutrition Paper*, 91. Roma 2010, p 7.
94. Hegsted DM. Serum-cholesterol response to dietary cholesterol: a re-evaluation. *Am J Clin Nutr.* 1986; 44: 299-305.
95. 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: 1437-1443.
96. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001; 285: 2486-2497.
97. Katan MB, Grundy SM, Jones P et al. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc.* 2003; 78: 965-78.
98. Miettinen TA, Tilvis RS, Kesäniemi YA. Serum plant sterols and cholesterol precursors reflect cholesterol absorption and synthesis in volunteers of a randomly selected male population. *Am J Epidemiol.* 1990; 131: 20-31.
99. Anderson JW, Bush HM. Soy protein effects on serum lipoproteins: a quality assessment and meta-analysis of randomized, controlled studies. *J Am Coll Nutr.* 2011; 30: 79-91.
100. AbuMweis SS, Jew S, Ames NP.  $\beta$ -glucan from barley and its lipid-lowering capacity: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Eur J Clin Nutr.* 2010; 64: 1472-1480.
101. Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A et al. Effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods vs lovastatin on serum lipids and C-reactive protein. *J Am Med Assoc.* 2003; 290: 502-510.
102. Poli A, Tragni E, Casula M et al. How many patients need statin treatment in a low-cardiovascular-risk country? Low-density lipoprotein-cholesterol target and distance from target distribution in an Italian cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010 Sep 28. [Epub ahead of print].
103. Lichtenstein AH. Thematic review series: patient-oriented research. Dietary fat, carbohydrate, and protein: effects on plasma lipoprotein patterns. *J Lipid Res.* 2006; 47: 1661-1667.
104. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Saturated fat, carbohydrate, and cardiova-

- scular disease. *Am J Clin Nutr.* 2010; 91: 502-509.
105. Pelkman CL. Effects of the glycemic index of foods on serum concentrations of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides. *Curr Atheroscler Rep.* 2001; 3: 456-461.
  106. Brown L, Rosner B, Willet W, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69: 30-42.
  107. Priebe MG, Vonk RJ, de Vos R, van Binsbergen JJ. Whole grain foods for the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007; Issue 1.
  108. Tuomilehto J, Ousilahti P, Rastenyte D, Moltchanov V, Tanskanen A, Pietinen P, Nissinen A. Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland: a prospective study. *Lancet.* 2001; 357: 848.
  109. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, Buring JE, Rexrode KM, Kumanyika SK, Appel LJ, Whelton PK. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ* 334: 885, 2007. Epub 2007 Apr 20.
  110. INTERSALT Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ.* 1988; 297: 319.
  111. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER 3rd, Simons-Morton DG, Karan N, Lin PH. DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced sodium and Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N. Engl. J. Med.* 2001; 343: 3.
  112. He F.J., Mac Gregor G.A. Importance of salt in determining blood pressure in children: meta-analysis of controlled trials. *Hypertension.* 2006; 48: 861.
  113. Leclercq C, Turrini A, Ragguzzini A, Cialfa E, Ferro-Luzzi A. The use of individual biomarkers for improving and validating household salt consumption data. In: Kok F.J., van't Veer P. (Eds.). *Biomarkers of dietary exposure. Processing of the 3rd Meeting of Nutritional Epidemiology.* Smith-Gordon & Co. Ltd, London. 1991; 134.
  114. Wierzbicki AS. Homocysteine and cardiovascular disease: a review of the evidence. *Diab Vasc Dis Res.* 2007; 4: 143-150.
  115. Clarke R, Halsey J, Lewington S et al. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: Meta-analysis of 8 randomized trials involving 37 485 individuals. *Arch Intern Med.* 2010; 170: 1622-1631.
  116. Willcox BJ, Curb JD, Rodriguez BL. Antioxidants in cardiovascular health and disease: key lessons from epidemiologic studies. *Am J Cardiol.* 2008; 101: 75D-86D.
  117. Cook NR, Albert CM, Gaziano JM et al. A randomized factorial trial of vitamins C and E and beta carotene in the secondary prevention of cardiovascular events in women: results from the Women's Antioxidant Cardiovascular Study. *Arch Intern Med.* 2007; 167: 1610-1618.
  118. Kritharides L, Stocker R. The use of antioxidant supplements in coronary heart disease. *Atherosclerosis.* 2002; 164: 211-219.
  119. Mukamal KJ, Conigrave KM, Mittleman MA, et al. Roles of drinking pattern and type of alcohol consumed in coronary heart disease in men. *N Engl J Med.* 2003; 348: 109-118.
  120. Di Castelnuovo A, Costanzo S, Donati MB, et al. Prevention of cardiovascular risk by moderate alcohol consumption: epidemiologic evidence and plausible mechanisms. *Intern Emerg Med.* 2010; 5: 291-297.
  121. Thun MJ, Peto R, Lopez AD, et al. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults. *N Engl J Med.* 1997; 337: 1705-1714.
  122. Holahan CJ, Schutte KK, Brennan PL et al. Late-life alcohol consumption and 20-year mortality. *Alcohol Clin Exp Res.* 2010; 34: 1961-1971.
  123. Välimäki M, Laitinen K, Ylikahri R et al. The effect of moderate alcohol intake on serum apolipoprotein A-I-containing lipoproteins and lipoprotein (a). *Metabolism.* 1991; 40: 1168-1172.

124. Joosten MM, Chiuve SE, Mukamal KJ et al. Changes in alcohol consumption and subsequent risk of type 2 diabetes in men. *Diabetes*. 2011; 60: 74-79.
125. Willett WC, The Mediterranean diet: science and practice, *Public Health Nutr*. 2006; 9: 105-110.
126. Cooper A, O'Flynn N; Guideline Development Group. Risk assessment and lipid modification for primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2008; 336: 1246-1248,
127. Reiner Z, Catapano A, De Baker G et al. on behalf of the task force for the management of dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS guidelines for the management of hyperlipidemias. *Eur Heart J*. 2011; 32: 1769-1818.