



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE MEDICHE GENERALI E SCIENZE DEI SERVIZI

Ciclo 38

Settore Concorsuale: 06/D2 - ENDOCRINOLOGIA, NEFROLOGIA E SCIENZE DELLA
ALIMENTAZIONE E DEL BENESSERE

Settore Scientifico Disciplinare: MED/49 - SCIENZE TECNICHE DIETETICHE
APPLICATE

IDENTIFICATION OF DIETARY PATTERNS AND SINGLE DIETARY
COMPONENTS AFFECTING CARDIO-METABOLIC RISK FACTORS AND
EARLY MARKERS OF CARDIOMETABOLIC DISEASES IN A RURAL COHORT
OF GENERAL POPULATION AND IN AN URBAN COHORT OF OUTPATIENTS

Presentata da: Marina Giovannini

Coordinatore Dottorato

Susi Pelotti

Supervisore

Arrigo Francesco Giuseppe Cicero

Co-supervisore

Fabio Piscaglia

Esame finale anno 2026

ABSTRACT

Le malattie cardiovascolari rappresentano una delle principali cause di morbidità e mortalità a livello globale, e la dieta costituisce un determinante modificabile più rilevante nella loro prevenzione. Questa tesi esplora in modo integrato come pattern alimentari, micronutrienti e qualità dei carboidrati influenzino il rischio cardiometabolico e l'invecchiamento vascolare attraverso tre linee di ricerca.

La Parte A valuta il Magnesium Depletion Score (MDS), un indice composito che riflette la deplezione cronica di magnesio, e la sua associazione con la rigidità arteriosa misurata tramite Augmentation Index (AIx) e carotid-femoral Pulse Wave Velocity (cfPWV). In oltre 2.000 partecipanti dello Studio di Brisighella, un MDS elevato risulta correlato a valori più alti di rigidità arteriosa, indipendentemente dai principali fattori di rischio. Ciò suggerisce un potenziale ruolo del MDS come marker precoce di deterioramento vascolare.

La Parte B approfondisce l'impatto della qualità dei carboidrati sull'invecchiamento vascolare. L'analisi di 1.503 partecipanti mostra che un basso consumo di cereali integrali e un'elevata assunzione di carboidrati raffinati si associano a un profilo metabolico sfavorevole con valori più elevati di cfPWV. I risultati confermano l'importanza della qualità dei carboidrati, più della quantità assoluta, nel modulare la salute arteriosa.

La Parte C esamina il ruolo dell'indice glicemico (IG) e del carico glicemico (CG) nella modulazione del rischio cardiometabolico. Diete a basso IG risultano associate a un miglior controllo glicemico, minore infiammazione sistemica e ridotto rischio di diabete di tipo 2 e malattie cardiovascolari.

Nel complesso, la tesi dimostra come la valutazione integrata di micronutrienti, qualità dei carboidrati e pattern alimentari possa migliorare la capacità di identificare precocemente soggetti a rischio e guidare interventi nutrizionali personalizzati. L'approccio adottato evidenzia la necessità di superare la visione centrata sul singolo nutriente, promuovendo modelli dietetici complessivi in grado di sostenere la salute cardiovascolare lungo tutto l'arco della vita.

INDICE

SOMMARIO GENERALE

- DIETA E RISCHIO CARDIOVASCOLARE
- INTRODUZIONE
- PARTE A: MAGNESIUM DEPLETION SCORE (MSD) E RIGIDITA' ARTERIOSA
- RISULTATI PARTE A
- PARTE B: PATTERN DI CONSUMO DI CARBOIDRATI ED INVECCHIAMENTO VASCOLARE: DATI DALLA COORTE DELLO "STUDIO BRISIGHELLA"
- RISULTATI PARTE B
- PARTE C: CARBOIDRATI A BASSO INDICE GLICEMICO(IG) E RISCHIO CARDIOMETABOLICO
- DISCUSSIONE FINALE

DIETA E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Introduzione

La dieta gioca un ruolo cruciale nella prevenzione e gestione del rischio cardiovascolare. Le ricerche più recenti indicano che seguire pattern alimentari equilibrati — in particolare quelli ispirati alla Dieta Mediterranea — si associa a una minore frequenza di eventi cardiovascolari. Le malattie cardiovascolari (MCV) pur essendo in parte prevenibili, continuano a rappresentare una delle principali cause di mortalità e morbidità a livello globale, con un impatto rilevante sulla qualità della vita e sui sistemi sanitari [1,2].

Studi osservazionali e clinici hanno dimostrato come i fattori di rischio modificabili, in particolare l'alimentazione, svolgano un ruolo determinante nello sviluppo e nella progressione delle patologie cardiovascolari MCV [3,4].

Le abitudini alimentari quotidiane influenzano direttamente parametri chiave quali profilo lipidico, pressione arteriosa, glicemia e stato infiammatorio sistemico, contribuendo alla formazione e alla destabilizzazione della placca aterosclerotica [3,5]. Analisi prospettiche e revisioni sistematiche hanno evidenziato che diete ricche di grassi saturi e trans, zuccheri semplici e sodio sono associate a un incremento del rischio di ipertensione, dislipidemia e sindrome metabolica, condizioni che predispongono a eventi coronarici e cerebrovascolari [1,4]. Al contrario, modelli alimentari caratterizzati da un elevato apporto di fibre, antiossidanti e acidi grassi insaturi — come la Dieta Mediterranea e la DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) — hanno dimostrato effetti protettivi, riducendo l'incidenza di infarto miocardico, ictus e mortalità cardiovascolare [2,6-8].

Questi risultati sottolineano come la prevenzione non debba concentrarsi sul singolo nutriente, ma sul pattern dietetico complessivo, che riflette l'interazione sinergica tra alimenti e nutrienti. Tale approccio consente di sviluppare strategie di prevenzione primaria e secondaria più efficaci, basate su raccomandazioni nutrizionali che tengano conto della complessità biologica e comportamentale dei pazienti [9,10].

La coerenza delle evidenze epidemiologiche e cliniche rende chiaro che l'effetto della dieta sul rischio cardiovascolare non è casuale, ma radicato in precisi processi

fisiopatologici. Approfondire questi meccanismi permette di interpretare in modo più completo l'impatto dei diversi pattern alimentari e di comprendere come specifici nutrienti o combinazioni di alimenti possano modulare l'aterogenesi. Per questo motivo, prima di analizzare i modelli dietetici nel dettaglio, è utile esaminare i principali pathway biologici che mediano la relazione tra alimentazione e malattie cardiovascolari.

Meccanismi biologici

Infiammazione sistemica di basso grado

L'infiammazione cronica di basso grado rappresenta un driver fondamentale dell'aterogenesi. Diete ricche di grassi saturi, zuccheri semplici e alimenti ultra-processati attivano pathway pro-infiammatori come NFκB (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), aumentando la produzione di IL-6 (interleuchina-6), TNF-α (Tumor Necrosis Factor alpha) e proteina C-reattiva [11,12].

Al contrario, pattern alimentari ricchi di fibre, polifenoli e acidi grassi insaturi — tipici della Dieta Mediterranea — riducono l'attività infiammatoria e favoriscono la stabilizzazione della placca aterosclerotica [13,14,15]

Stress ossidativo e funzione endoteliale

Lo stress ossidativo contribuisce alla disfunzione endoteliale, evento precoce dell'aterosclerosi. L'eccesso di specie reattive dell'ossigeno riduce la biodisponibilità di ossido nitrico, compromettendo la vasodilatazione [11].

Alimenti ricchi di antiossidanti — frutta, verdura, olio extravergine d'oliva, cacao, tè verde — contrastano la perossidazione lipidica e migliorano la funzione endoteliale [13-15].

Metabolismo lipidico

La qualità dei grassi introdotti con la dieta esercita un impatto diretto sul profilo lipidico:

- i grassi saturi aumentano LDL-C e favoriscono la formazione di LDL piccole e dense [15];
- gli acidi grassi trans aumentano LDL-C e riducono HDL-C [15];

- MUFA (MonoUnsaturated Fatty Acids) e PUFA (PolyUnsaturated Fatty Acids), in particolare gli omega-3, riducono trigliceridi, infiammazione e aggregazione piastrinica [13,14];
- le fibre solubili riducono l'assorbimento intestinale di colesterolo [13].

Microbiota intestinale e metaboliti bioattivi

Il microbiota intestinale rappresenta un mediatore emergente tra dieta e rischio cardiovascolare.

Diete ricche in fibre favoriscono una composizione microbica eubiotica e la produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA), dotati di proprietà antinfiammatorie [16].

Al contrario, un elevato consumo di carni rosse e processate aumenta la produzione di TMAO (Trimethylamine N-oxide), metabolita associato a maggiore rischio di aterosclerosi e mortalità cardiovascolare [16, 17].

In questo contesto, la presente tesi si propone di analizzare il legame tra dieta e rischio cardiovascolare, approfondendo i meccanismi biologici coinvolti, i principali modelli alimentari studiati e le implicazioni cliniche e di sanità pubblica. L'obiettivo è fornire una sintesi critica delle evidenze disponibili e contribuire alla definizione di raccomandazioni nutrizionali efficaci per la prevenzione delle malattie cardiovascolari [2,3,5,6,7,10].

PARTE A: MAGNESIUM DEPLETION SCORE (MSD) E RIGIDITA' ARTERIOSA

Tra i micronutrienti coinvolti nella regolazione del rischio cardiovascolare, il magnesio riveste un ruolo particolarmente rilevante grazie ai suoi effetti su metabolismo energetico, funzione endoteliale, tono vascolare e infiammazione sistemica [18,20]. La letteratura recente ha evidenziato come un insufficiente stato magnesiemico sia associato a un aumento del rischio cardiometabolico, della mortalità totale e di processi accelerati di invecchiamento cellulare [21-23]. Tuttavia, la sola valutazione dell'apporto dietetico o dei livelli sierici non è sempre sufficiente a identificare condizioni di deplezione cronica.

Per superare questi limiti, Fan et al. hanno sviluppato il Magnesium Depletion Score (MDS), un indice composito che integra fattori clinici e comportamentali in grado di riflettere più accuratamente lo stato di deplezione di magnesio [23,24]. L'MDS si è dimostrato predittore di mortalità cardiovascolare, ipertensione, calcificazioni aortiche e infiammazione sistemica, suggerendo un potenziale ruolo come marker precoce di rischio vascolare.

Alla luce di queste evidenze, la presente analisi — condotta nell'ambito del Brisighella Heart Study — ha valutato l'associazione tra MDS e rigidità arteriosa, misurata tramite Augmentation Index (AIx) e carotid-femoral Pulse Wave Velocity (cfPWV), due indicatori consolidati di invecchiamento vascolare e rischio cardiovascolare. [25-27]

Materiali e metodi

Sono stati analizzati 2.048 partecipanti (1.007 uomini [49,2%] e 1.041 donne [50,8%]) con dati completi su MDS e parametri di rigidità arteriosa. Dopo aver escluso i soggetti in trattamento con agonisti del recettore mineralcorticoide (N = 7) e coloro che assumevano integratori di magnesio (N = 11). L'MDS è stato calcolato secondo i criteri originali [24].

I parametri di rigidità arteriosa sono stati valutati in modo non invasivo utilizzando l'apparecchio Vicorder® (Skidmore Medical Ltd, Bristol, Regno Unito), un dispositivo convalidato basato su bracciale indipendente dall'operatore precedentemente utilizzato in altri studi epidemiologici [25, 26]. La velocità dell'onda del polso carotideo-femorale (cfPWV) è stata misurata con una misurazione simultanea della pressione arteriosa

carotidea e femorale, attraverso un cuscinetto per il collo contenente un rivelatore fotoplethysmografico posizionato intorno al collo e un bracciale normale posizionato intorno alla coscia [27].

L'MDS è stato calcolato sulla base di quattro componenti: (1) uso attuale di diuretici tiazidici o dell'ansa (1 punto), (2) uso attuale di inibitori di pompa protonica (1 punto), (3) ridotta funzione renale [eGFR <90 mL/min = 1 punto; eGFR <60 mL/min = 2 punti], e (4) consumo elevato di alcol (1 punto). Il consumo elevato di alcol è stato definito secondo criteri epidemiologici standard come più di 1 drink al giorno per le donne o più di 2 drink al giorno per gli uomini [24].

Le variabili continue sono espresse come media $\pm$ deviazione standard (SD), e le variabili categoriali come frequenze assolute e percentuali. Il test di Kolmogorov–Smirnov è stato utilizzato per valutare la normalità delle variabili continue. I confronti per sesso o consumo di caffè sono stati condotti utilizzando il test chi-quadrato per le variabili categoriali e l'analisi della varianza (ANOVA) per le variabili continue, seguita dal test post-hoc di Tukey. Le variabili non normalmente distribuite sono state trasformate tramite logaritmo prima dell'analisi. La correlazione di Spearman è stata utilizzata per valutare la relazione tra MDS e altre variabili continue. Sono state quindi eseguite analisi di regressione multipla per identificare i predittori più forti di AIX e cfPWV, in modelli aggiustati per età e MAP. Le variabili predittive includevano sesso, fumo, attività fisica, BMI, frequenza cardiaca, FPG, LDL-C, TG, SUA, eGFR e MDS. Considerati i diversi pattern distributivi dei parametri di rigidità arteriosa e dei predittori, sono state condotte anche analisi stratificate per sesso. Tutte le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando SPSS versione 28.0 per Windows (IBM Corp., Armonk, NY, USA), con valori di $p < 0,05$ considerati statisticamente significativi.

RISULTATI PARTE A

Le caratteristiche principali della popolazione considerata sono riassunte nella Tabella 1

Tabella 1 – Caratteristiche principali del campione di popolazione studiato per sesso

Parametri	Uomini (N. 1007)	Donne (N. 1048)	p-valore
Età (anni)	59.3±15.4	59,8±15,3	0.425
Circonferenza della vita (cm)	96,9±11,6	88.1±13.5	<0.001
Indice di massa corporea (Kg/m ²)	27.1±3.9	26.3±5.3	<0.001
Pressione sistolica (mmHg)	141,3±9,9	141,5±11,2	0.826
Pressione diastolica (mmHg)	75,4±5,7	71,5±5,5	<0.001
Pressione d'impulso (mmHg)	65,9±7,8	69,9±7,4	<0.001
Indice di aumento	24,7±8,5	27.1±9.4	<0.001
Velocità dell'onda d'impulso (m/s)	9,4±2,8	9.2±2.8	0.129
Frequenza cardiaca (bpm)	61,8±11,3	66,4±11,3	<0.001
Colesterolo totale (mg/dL)	211,4±29,5	221,7±29,6	<0.001
LDL Colesterolo (mg/dL)	137,3±25,8	142,9±26,9	<0.001
HDL Colesterolo (mg/dL)	49,6±13,8	56,4±15,3	<0.001
Trigliceridi (mg/dL)	125,9±43,2	113.1±29.7	<0.001
Lipoproteina (a) (mg/dL)	19,9±26,8	23.3±29.7	<0.001
Apolipoproteina B (mg/dL)	92,2±19,9	93,9±22,6	<0.001
Apolipoproteina A (mg/dL)	148,4±25,0	163,9±29,9	<0.001
Glucosio plasmanico a digiuno (mg/dL)	99,5±10,7	94.1±7.1	<0.001
Acido Urico Siero (mg/dL)	5.8±1.3	4.6±1.1	<0.001
gamma-glutamyl-transferasi (mg/dL)	34,4±15,5	21,8±11,2	<0.001
GFR stimato (ml/min)	72,8±15,2	69,3±15,9	<0.001

Non sono state osservate differenze significative tra uomini e donne in termini di età, SBP o cfPWV. Un eGFR inferiore a 60 mL/min è stato riscontrato in 191 uomini (19,0%) e 286 donne (27,5%), mentre un eGFR tra 60 e 90 mL/min è stato osservato in 686 uomini (68,1%) e 656 donne (63,0%).

56 uomini (6,8%) e 26 donne (3,2%) hanno riportato un consumo elevato di alcol. L'uso di diuretici è stato documentato in 50 uomini (6,6%) e 72 donne (9,1%), mentre gli

inibitori della pompa protonica sono stati utilizzati da 99 uomini e 101 donne. Un MDS ≥ 2 è stato registrato nel 51,6% della popolazione totale dello studio.

La distribuzione specifica per sesso della MDS è mostrata nella figura 1. Valori più bassi di MDS sono stati osservati più frequentemente nelle donne che negli uomini (Chi-quadrato di Pearson = 44,313, gradi di libertà = 3, $p < 0,001$).

MDS	Men	Women	Total
0	75 (7.4%)	78 (7.5%)	153 (7.5%)
1	341 (33.9%)	498 (47.8%)	839 (40.9%)
2	446 (44.3%)	343 (32.9%)	789 (38.5%)
>2	145 (14.4%)	122 (11.7%)	267 (13.1%)
Total	1007 (100%)	1041 (100%)	2048 (100%)

Figura 1. Distribuzione del MDS tra i sessi nella popolazione studiata.

Le principali caratteristiche della popolazione studiata stratificata dalla MDS sono presentate nella Tabella 2.

Tabella 2 - Distribuzione dei parametri continui disponibili nella popolazione dello studio secondo le categorie del Magnesium Depletion Score

Parameter	Magnesium Depletion Score				
	Score 0	Score 1	Score 2	Score >2	p
Age (years)	43.5±13.0	53.9±14.1	63.9±13.2	73.4±9.2	<0.001
Waist circumference (cm)	59.6±15.3	88.5±17.7	95.1±12.8	96.9±11.9	<0.001
Body Mass Index (Kg/m ²)	25.9±5.3	26.1±4.9	27.1±4.3	27.8±4.1	<0.001
Systolic BP (mmHg)	132.9±9.8	138.1±9.9	143.9±10.4	149.1±10.9	<0.001
Diastolic BP (mmHg)	71.2 ±5.3	72.6±5.7	74.3±5.8	74.6±5.6	<0.001
Pulse Pressure (mmHg)	61.7±7.9	65.5±7.1	69.6±8.6	74.4±9.0	<0.001
Augmentation Index	21.6±8.8	25.1±9.8	26.9±7.6	27.8±9.8	<0.001

Pulse Wave Velocity (m/s)	8.1±1.7	9.0±2.6	9.5±2.8	10.4±3.4	<0.001
Heart Rate (bpm)	64.6±12.3	65.1±11.6	63.3±11.0	63.5±12.0	0.113
Total Cholesterol (mg/dL)	206.8±29.4	216.1±28.0	219.4±29.1	215.8±28.8	0.084
LDL Cholesterol (mg/dL)	136.2±26.0	139.7±24.1	142.1±25.3	138.1±26	0.168
HDL Cholesterol (mg/dL)	50.96±13.7	53.8±15.1	52.8±14.8	52.6±15.9	0.134
Triglycerides (mg/dL)	103.6±46.1	114.9±32.5	125.4±49.2	124.5±35.4	0.041
Lipoprotein (a) (mg/dL)	17.3±25.9	20.9±28.5	23.2±29.0	22.1±27.1	0.113
Apolipoprotein B (mg/dL)	85.5±20.4	90.9±21.4	96.2±20.7	94.6±21.4	<0.001
Apolipoprotein A (mg/dL)	148.6±23.9	156.3±29.6	157.5±28.1	156.9±29.4	0.007
Fasting Plasma Glucose (mg/dL)	93.3±13.5	93.5±8.8	99.3±10.3	101.5±11.7	<0.001
Serum Uric Acid (mg/dL)	4.7±1.2	4.9±1.2	5.4±1.5	5.7±1.3	<0.001
estimated GFR (ml/min)	98.9±8.5	76.1±10.7	66.4±13.1	53.5±9.4	<0.001

L' AIX e la cfPWV aumentavano progressivamente all'aumentare del MDS (Figura 2)

Parameter	Magnesium Depletion Score				P
	Score 0	Score 1	Score 2	Score >2	
Age (years)	43.5±13.0	53.9±14.1	63.9±13.2	73.4±9.2	<0.001
Augmentation Index	21.6±8.8	25.1±9.8	26.9±7.6	27.8±9.8	<0.001
Pulse Wave Velocity (m/s)	8.1±1.7	9.0±2.6	9.5±2.8	10.4±3.4	<0.001
LDL Cholesterol (mg/dL)	136.2±26.0	139.7±24.1	142.1±25.3	138.1±26	0.168
Lipoprotein (a) (mg/dL)	17.3±25.9	20.9±28.5	23.2±29.0	22.1±27.1	0.113
Apolipoprotein B (mg/dL)	85.5±20.4	90.9±21.4	96.2±20.7	94.6±21.4	<0.001
estimated GFR (ml/min)	98.9±8.5	76.1±10.7	66.4±13.1	53.5±9.4	<0.001

Figura 2. Associazione tra Magnesium Depletion Score e parametri clinici cardiovascolari e renali.

La significatività dell'associazione si manteneva anche nelle analisi stratificate per sesso ($p < 0.001$).

La prevalenza delle terapie antipertensive, ipolipemizzanti e ipoglicemizzanti aumentava con valori più elevati di MDS, parallelamente al profilo cardiometabolico meno favorevole di questi gruppi. Tuttavia, non è possibile effettuare confronti significativi tra le categorie di MDS basati sulla distribuzione dei farmaci, poiché questi agenti vengono utilizzati in combinazioni, dosaggi e durate di trattamento variabili, e raggiungono differenti livelli di controllo dei fattori di rischio.

L'Aix (Figura 3) tende ad aumentare con l'aumentare del MDS, suggerendo che una maggiore deplezione di magnesio è associata a una maggiore rigidità arteriosa.

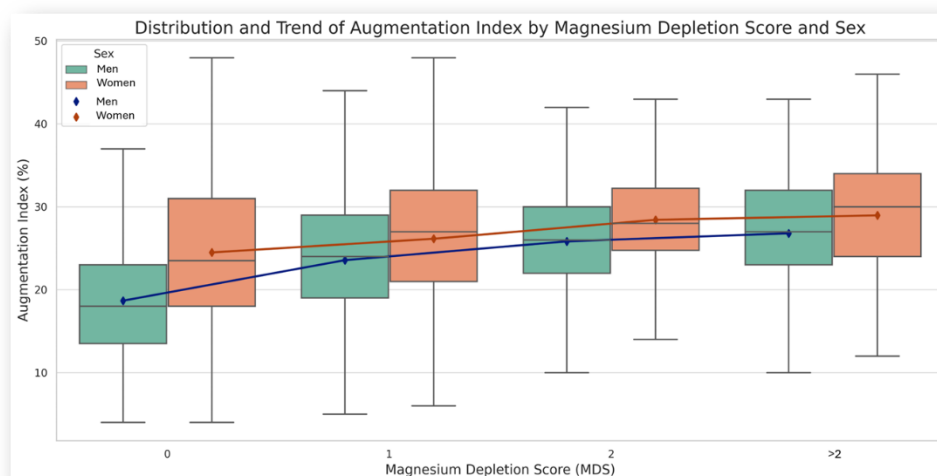


Figura 3. Distribuzione del Aix in funzione del MDS nella popolazione studiata

Le donne mostrano valori di AIX generalmente più alti rispetto agli uomini a parità di MDS, indicando una possibile maggiore sensibilità alla deplezione di magnesio.

Nel modello di regressione multipla aggiustato per età e PAM, che includeva come variabili predittive sesso, abitudine tabagica, attività fisica, BMI, frequenza cardiaca, FPG, LDL-C, TG, SUA e MDS — i principali determinanti dell'Augmentation Index in popolazione erano:

ApoB ($B = 0.298$, $p < 0.001$)

SUA ($B = 0.098$, $p < 0.001$)

MDS ($B = 0.091$, $p = 0.019$)

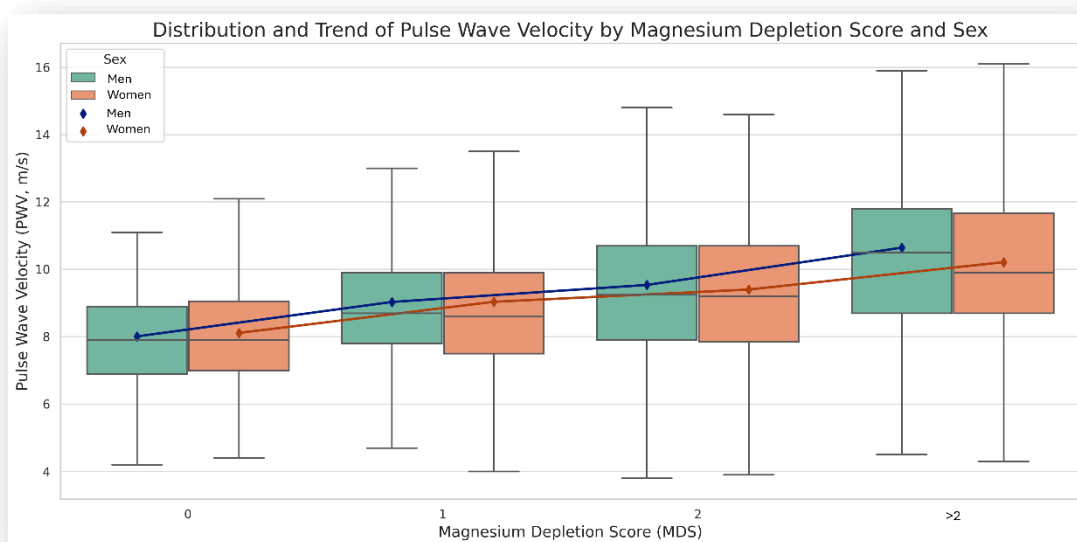


Figura 4. Distribuzione del cfPWV in funzione del MDS nella popolazione studiata

La Figura 4 evidenzia una chiara tendenza all'aumento della Pulse Wave Velocity (PWV) in relazione al Magnesium Depletion Score (MDS), sia negli uomini che nelle donne.

Questo dato suggerisce che, all'aumentare del grado di deplezione di magnesio, si osserva una progressiva compromissione della funzione vascolare, indipendentemente dal sesso.

La PWV, indicatore riconosciuto di rigidità arteriosa, risulta quindi sensibilmente influenzata dal MDS, rafforzando l'ipotesi che tale punteggio possa rappresentare un utile marker precoce di deterioramento cardiovascolare.

Similmente, i principali predittori della cfPWV erano:

- Apo B ($B = 0.164$, $p < 0.001$)
- SUA ($B = 0.128$, $p < 0.001$)

- MDS ($B = 0.098$, $p = 0.019$)

Quando le analisi venivano stratificate per sesso, gli stessi predittori di AIx e cfPWV si confermavano sia negli uomini che nelle donne.

Dall'analisi condotta è emerso che un elevato punteggio MDS è significativamente associato a una maggiore rigidità arteriosa, indipendentemente dagli altri fattori di rischio cardiovascolare. Questo dato suggerisce che l'MDS possa rappresentare un indicatore precoce di rischio vascolare latente con potenziale valore predittivo nella valutazione della salute arteriosa.

Grazie alla sua semplicità di calcolo, basata su parametri clinici facilmente reperibili (uso di farmaci, consumo di alcol, funzionalità renale), l'MDS può essere integrato nella pratica clinica come strumento utile per la stratificazione del rischio cardiovascolare. La sua applicazione può contribuire a identificare soggetti a rischio anche in assenza di alterazioni evidenti nei comuni esami ematochimici.

L'utilizzo dell'MDS consente inoltre di intervenire precocemente sui fattori reversibili, come l'ottimizzazione dell'apporto di magnesio e la revisione di terapie farmacologiche potenzialmente depletive. Questo approccio può avere importanti implicazioni nella prevenzione e nella gestione personalizzata dei pazienti, migliorando l'efficacia delle strategie di protezione cardiovascolare.

PARTE B: Pattern di consumo di carboidrati ed invecchiamento vascolare: dati dalla coorte dello "Studio Brisighella"

Un contributo particolarmente rilevante alla ricerca epidemiologica italiana è rappresentato dallo Studio di Brisighella, avviato nel 1972 e condotto su una popolazione rurale dell'Emilia-Romagna. Questo progetto longitudinale ha monitorato per oltre quarant'anni i principali fattori di rischio cardiovascolare, con particolare attenzione alle abitudini alimentari e al consumo di carboidrati. I risultati hanno evidenziato che un elevato apporto di carboidrati raffinati – derivanti da pane bianco, dolci e zuccheri semplici – era associato a un peggioramento del profilo lipidico (aumento dei trigliceridi e riduzione del colesterolo HDL), oltre che a un incremento della prevalenza di sindrome metabolica e ipertensione [28]. Al contrario, un consumo regolare di carboidrati complessi e integrali, provenienti da cereali non raffinati, legumi e verdure, si correlava a un miglior controllo glicemico e lipidico, contribuendo alla riduzione del rischio cardiovascolare nella popolazione seguita [29-34].

Questi dati locali si inseriscono in un quadro internazionale più ampio: studi recenti hanno confermato che la qualità dei carboidrati è un determinante cruciale della salute cardiovascolare. In particolare, carboidrati provenienti da fonti vegetali e integrali sono associati a una riduzione del rischio di eventi coronarici e a un miglior invecchiamento sano [4]. L'integrazione tra evidenze storiche italiane e dati globali sottolinea l'importanza di promuovere un modello alimentare basato su carboidrati di qualità, in linea con i principi della Dieta Mediterranea, quale strategia di prevenzione primaria e secondaria delle malattie cardiovascolari [2].

Materiali e metodi

Durante il dottorato, è stata condotta un'analisi approfondita dei dati raccolti dal Brisighella Heart Study. L'analisi si è focalizzata su 1652 persone coinvolte nell'ultima indagine, con l'obiettivo di capire come le abitudini alimentari influenzino la salute cardiovascolare e metabolica.

Dai dati è emerso che solo 27 persone consumano regolarmente cereali integrali, nonostante le numerose evidenze scientifiche che ne dimostrano i benefici nella prevenzione di malattie come diabete, patologie cardiovascolari e alcuni tumori. [35-38] Questo basso consumo ha motivato un approfondimento specifico sull'impatto dei cereali integrali sulla salute vascolare.

Dopo aver escluso chi aveva dati incompleti o stava cambiando terapia antipertensiva, il campione finale è stato di 1503 individui (720 uomini e 783 donne). Sono stati esclusi anche i consumatori abituali di cereali integrali per concentrarsi su chi ne assumeva pochi o nessuno.

Le abitudini alimentari sono state valutate con due questionari, l'indice di qualità dietetica (DQI) utilizzato per quantificare la qualità complessiva dell'assunzione abituale di cibo da parte degli individui nell'anno precedente la valutazione [39], calcolata utilizzando un questionario semiquantitativo sulla frequenza degli alimenti contenente 18 prodotti alimentari raggruppati in 3 categorie [40,41]. Inoltre, è stato somministrato lo Short Healthy Eating Index (sHEI), calcolato come la somma della frequenza di consumo dei gruppi di alimenti [42]

I parametri di rigidità arteriosa, tra cui la velocità dell'onda del polso carotideo-femorale (cfPWV), sono stati valutati in modo non invasivo utilizzando l'ap-parecchio Vicorder® (Skidmore Medical Ltd, Bristol, Regno Unito), un dispositivo convalidato basato su

bracciale indipendente dall'operatore precedentemente utilizzato in altri studi epidemiologici [25, 26, 27].

La distribuzione delle caratteristiche della coorte è stata determinata all'interno di ciascun sesso ed è stata eseguita un'analisi descrittiva completa sul set di dati. Tutte le variabili continue sono state controllate per le loro distribuzioni utilizzando il test di normalità di Kolmogorov-Smirnov. I risultati delle valutazioni cliniche sono stati confrontati tra i sessi con il t-test di Student. Le variabili che normalmente non erano distribuite sono state trasformate in log prima di procedere con le analisi. La distribuzione delle variabili categoriali è stata confrontata attraverso il test del Chi quadrato. Quindi, è stato sviluppato un modello di regressione multipla aggiustato per età e BP per prevedere cfPWV in funzione di BMI, abitudine al fumo, LDL-C, TG, glucosio, SUA, eGFR e sHEI. L'analisi è stata poi ripetuta per sesso. Tutti i test sono stati eseguiti utilizzando SPSS 27.0 per Windows (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Un livello di significatività di 0,05 è stato considerato statisticamente significativo per tutti i test.

RISULTATI PARTE B

Gli uomini risultano complessivamente più a rischio rispetto alle donne, presentando una maggiore prevalenza di sovrappeso, ipertensione, dislipidemia e valori più elevati di glucosio a digiuno ed enzimi epatici. In particolare, secondo le nostre osservazioni, gli uomini avevano una probabilità significativamente più alta di essere in sovrappeso (19% vs 16%, $P = 0,038$), di presentare ipertensione (34% vs 29%, $P = 0,023$) e dislipidemia (38% vs 32%, $P = 0,001$), oltre a livelli mediamente superiori di glicemia a digiuno e di enzimi epatici rispetto alle donne. (Tabella 3 e tabella 4).

Tabella 3. Principali misure antropometriche ed emodinamiche

Parameters	Men (Mean $\pm$ SD)	Women (Mean $\pm$ SD)	P-value
Age (years)	58.2 $\pm$ 15.6	58.2 $\pm$ 15.8	0.977
Waist Circumference (cm)	97.1 $\pm$ 11.3	87.9 $\pm$ 13.5	< 0.001
Hip Circumference (cm)	100.9 $\pm$ 11.8	100.4 $\pm$ 3.2	0.468
BMI (Kg/m ²)	27.1 $\pm$ 3.9	26.3 $\pm$ 5.1	< 0.001
Waist/Hip Ratio	0.95 $\pm$ 0.09	0.87 $\pm$ 0.09	< 0.001
Index of Central Obesity	0.56 $\pm$ 0.07	0.56 $\pm$ 0.09	0.120
Heart Rate (bpm)	61.5 $\pm$ 11.4	66.3 $\pm$ 11.3	< 0.001
SBP (mmHg)	140.8 $\pm$ 8.6	141.2 $\pm$ 12.8	0.705
DBP (mmHg)	75.4 $\pm$ 4.7	71.8 $\pm$ 4.5	< 0.001
Pulse Pressure (mmHg)	65.4 $\pm$ 7.3	69.3 $\pm$ 9.7	< 0.001
MAP (mmHg)	97.2 $\pm$ 11.5	94.9 $\pm$ 12.5	< 0.001
Pulse Pressure Index	0.46 $\pm$ 0.06	0.48 $\pm$ 0.06	< 0.001
Aortic BP (mmHg)	137.5 $\pm$ 8.6	138.3 $\pm$ 12.8	0.459
Aortic PP (mmHg)	62.1 $\pm$ 7.2	66.5 $\pm$ 9.6	< 0.001
Augmentation Index	24.3 $\pm$ 8.8	26.7 $\pm$ 8.9	< 0.001
Pulse Wave Velocity (m/s)	9.2 $\pm$ 2.2	9.1 $\pm$ 2.5	0.441

Tabella 4. Confronto tra i due gruppi per quanto riguarda i dati di laboratorio

Parameters	Men (Mean $\pm$ SD)	Women (Mean $\pm$ SD)	P-value
TC (mg/dL)	210.7 $\pm$ 40	220.2 $\pm$ 39.7	< 0.001
TG (mg/dL)	126.8 $\pm$ 79.2	111.1 $\pm$ 60.2	< 0.001
HDL-C (mg/dL)	48 $\pm$ 13.9	55.1 $\pm$ 15.6	< 0.001
LDL-C (mg/dL)	137.8 $\pm$ 36.4	143 $\pm$ 37.1	0.006
Lp(a) (mg/dL)	20.1 $\pm$ 27.9	22.9 $\pm$ 30	0.021
Apo B (mg/dL)	90.3 $\pm$ 18.7	92.0 $\pm$ 21.9	0.099
Apo AI (mg/dL)	145.6 $\pm$ 24.1	160.8 $\pm$ 29.3	< 0.001
LDL-C / Apo B	1.53 $\pm$ 0.31	1.57 $\pm$ 0.32	0.016
HDL-C / Apo AI	0.32 $\pm$ 0.06	0.34 $\pm$ 0.06	0.062
Fasting glucose (mg/dL)	98.2 $\pm$ 11	93.0 $\pm$ 17.9	< 0.001
AST (U/L)	24.9 $\pm$ 8.7	22.2 $\pm$ 12	0.002
ALT (U/L)	28.6 $\pm$ 6.7	20.8 $\pm$ 11	< 0.001
Gamma-GT (U/L)	33.6 $\pm$ 11.1	21.3 $\pm$ 12.8	< 0.001
SUA (mg/dL)	5.9 $\pm$ 1.1	4.6 $\pm$ 1.2	< 0.001
Creatinine (mg/dL)	1.14 $\pm$ 0.17	0.95 $\pm$ 0.16	< 0.001
eGFR (ml/min)	72.7 $\pm$ 15.1	69 $\pm$ 15.7	< 0.001
CPK (U/L)	147.1 $\pm$ 87.1	113.3 $\pm$ 72.8	< 0.001

Gli uomini hanno riportato un consumo significativamente più elevato di pane (P <0,001), pasta (P <0,001), carne ad alto contenuto di grassi (P <0,001) e bevande alcoliche (P <0,001) rispetto alle donne. Al contrario, le donne hanno riferito un'assunzione maggiore di verdure verdi (P <0,001), altre verdure (P <0,001), frutta (P <0,001), prodotti lattiero-

caseari ($P < 0,001$), olio extra vergine di oliva ($P < 0,001$), altri oli vegetali ($P < 0,001$), oli di semi ($P < 0,001$), caffè e tè ($P = 0,013$), salame, pesci ossei ($P = 0,014$) e noci ($P < 0,001$) (Figure 5 e 6).

Non sono invece emerse differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda il consumo di zucchero ($P = 0,769$), bevande analcoliche ($P = 0,063$), carne magra ($P = 0,329$), prosciutto ($P = 0,455$), formaggio ($P = 0,362$), grassi animali ($P = 0,947$), crostacei e molluschi ($P = 0,516$) e legumi ($P = 0,105$) (Figura 7).



Figura 5. Frequenza di consumo dei principali alimenti negli uomini e nelle donne (*= $P < 0,05$ tra i sessi).



Figura 6. Frequenza di consumo dei principali alimenti negli uomini e nelle donne (*= $P < 0,05$ tra i sessi).

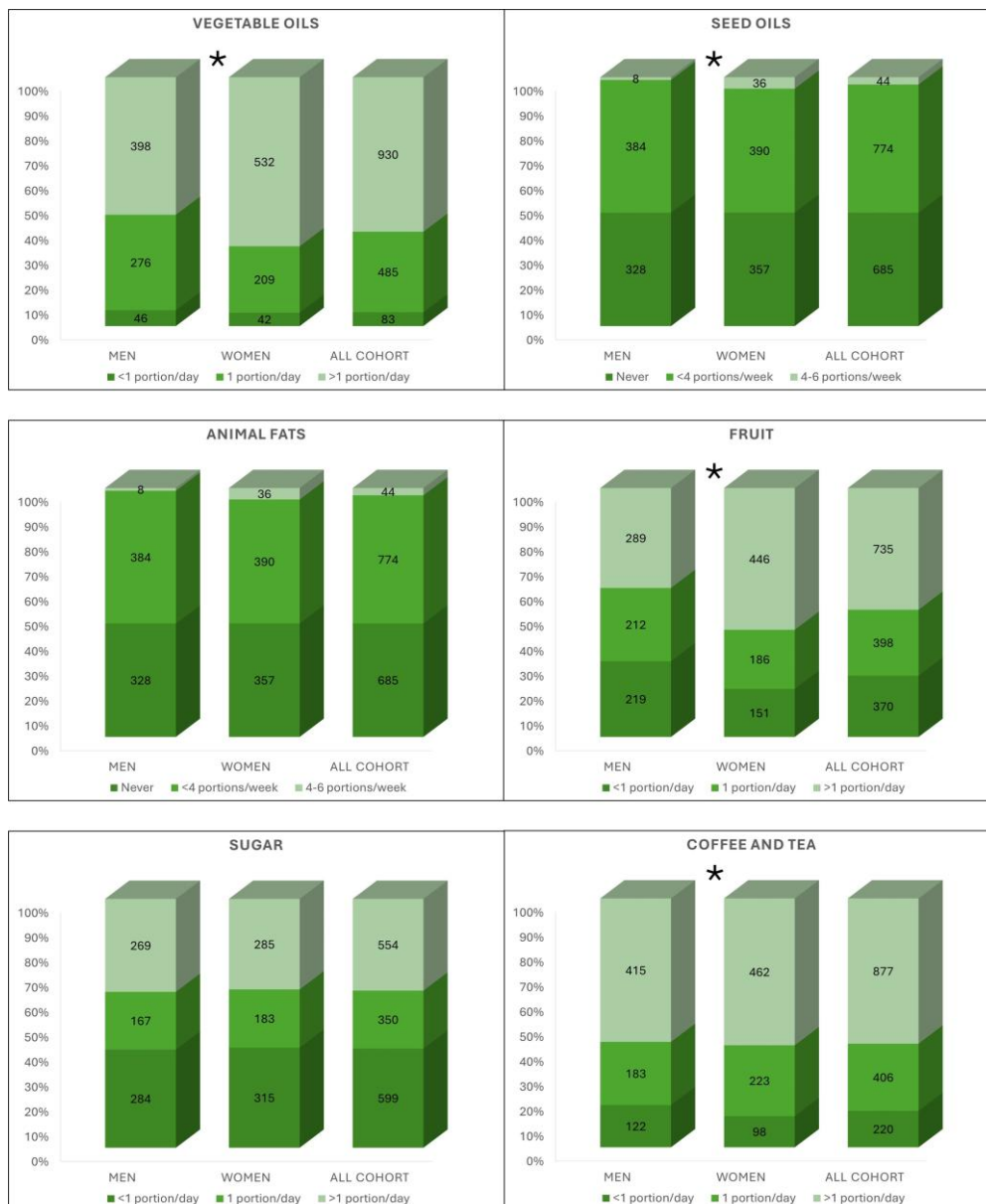


Figura 7. Frequenza di consumo di condimenti e grassi da cucina, frutta, zucchero, caffè e tè negli uomini e nelle donne (*= $P < 0,05$ tra i sessi).

Dall'analisi statistica, finalizzata a capire se e come la scarsa assunzione di cereali integrali possa influenzare la rigidità arteriosa, tenendo conto di altri fattori come età, pressione, fumo, colesterolo e qualità della dieta, è emerso che le donne seguono una dieta più sana degli uomini, con un punteggio medio più alto nel Short Healthy Eating Index (sHEI), uno strumento che valuta la qualità complessiva della dieta ($44,1 \pm 8,5$ contro $36,3 \pm 8,1$, $P < 0,001$). (Figura 8)

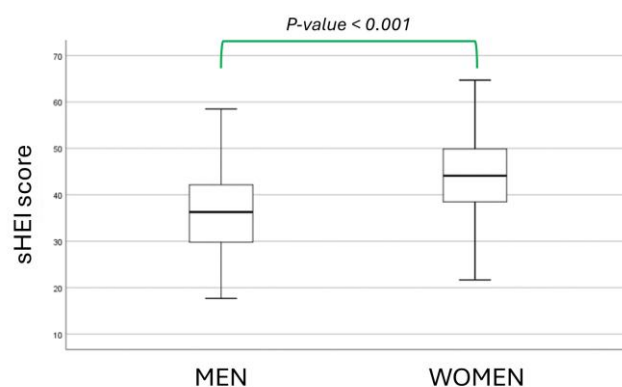


Figura 8. Distribuzione del punteggio sHEI negli uomini e nelle donne.

Lo sviluppo di un modello di regressione lineare multipla aggiustato per età e pressione arteriosa (BP) ha rilevato che la velocità dell'onda del polso carotideo-femorale (cfPWV) è stata significativamente prevista negli uomini da bassi valori di velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR), da alti valori di acido urico (SUA) e dalla qualità della dieta stimata con basso punteggio di Short Healthy Eating Index (sHEI).

Nelle donne l'aumento della rigidità arteriosa è stato previsto da bassi eGFR, da alti valori di indice di massa corporea (BMI), alti valori di acido urico SUA e bassi valori di sHEI. (Tabella 5).

Tabella 5. Predittori significativi di cfPWV nei sottogruppi dopo aggiustamento per pressione arteriosa ed età

Sex	Predictors	Direction of the prediction	B	95% Confidence Interval		P-value
				Lower limit	Upper limit	
Men	eGFR	⊖	-0.148	-0.259	-0.038	< 0.001
	SUA	⊕	0.220	0.095	0.320	0.001
	sHEI	⊖	-0.231	-0.327	-0.089	< 0.001
	BMI	⊕	0.174	0.111	0.331	0.002
Women	eGFR	⊖	-0.152	-0.266	-0.052	< 0.001
	SUA	⊕	0.278	0.158	0.354	< 0.001
	sHEI	⊖	-0.218	-0.308	-0.115	< 0.001

Questo studio ha alcune limitazioni. In primo luogo, i dati sul consumo di cibo si basavano su auto-dichiarazioni, che potrebbero aver portato a imprecisioni. Tuttavia, i questionari dietetici sono stati somministrati da personale addestrato, per migliorare la qualità dei rapporti. In secondo luogo, alcuni partecipanti stavano ricevendo un trattamento con farmaci antipertensivi. Per mitigare potenziali distorsioni e garantire l'affidabilità dei risultati, sono stati esclusi dall'analisi gli individui che avevano recentemente cambiato farmaci antipertensivi al momento della valutazione. Infine, le caratteristiche degli individui della nostra coorte - tra cui il loro background rurale, le abitudini alimentari sostenute nel corso dei decenni, l'omogeneità genetica e la disponibilità completa di dati sulla pressione arteriosa centrale e sulla rigidità arteriosa - possono limitare la comparabilità dei nostri risultati con quelli di altre coorti italiane ed europee.

Naturalmente, questi dati non sono in contrasto con l'indicazione generale di aumentare la quota di alimenti integrali nella dieta per prevenire le malattie cardiovascolari, [43,44] ma mostrano quali potrebbero essere i determinanti della salute cardiovascolare in soggetti che non assumono una quantità rilevante di alimenti integrali nella loro dieta quotidiana.

In conclusione, secondo le nostre osservazioni, un basso punteggio sHEI è stato un predittore significativo della rigidità arteriosa anche in una coorte di popolazione con un elevato consumo di prodotti a base di cereali raffinati.

Pur offrendo risultati interessanti, gli studi presentano alcune limitazioni metodologiche. I dati relativi al consumo alimentare si basano su auto-dichiarazioni, che possono introdurre bias di misurazione e imprecisioni. Tuttavia, va sottolineato che i questionari dietetici sono stati somministrati da personale appositamente addestrato, al fine di garantire una maggiore affidabilità nella raccolta delle informazioni.

Il Magnesium Depletion Score (MDS) è stato calcolato all'interno di un disegno osservazionale, su una popolazione omogenea, il che solleva interrogativi sulla generalizzabilità dei risultati ad altri contesti clinici e demografici. Inoltre, la raccolta dei dati relativi ai trattamenti farmacologici si è basata anch'essa su auto-dichiarazioni, e non è stata effettuata alcuna misurazione diretta del magnesio sierico, limitando la possibilità di confronti biochimici oggettivi.

PARTE C: CARBOIDRATI A BASSO INDICE GLICEMICO(IG) E RISCHIO

Come ultimo obbiettivo del dottorato è stato quello di valutare se il consumo di carboidrati funzionali a basso indice glicemico è in grado di ridurre il Triglycerides-Glucose Index (TyG) rispetto ai carboidrati integrali standard. Il TyG è un biomarcatore emergente e validato del rischio cardiometabolico, correlato alla resistenza insulinica e al rischio cardiovascolare.

L'assunzione di carboidrati a basso indice glicemico (IG) rappresenta un elemento centrale nelle strategie nutrizionali volte alla prevenzione del diabete mellito di tipo 2 (T2DM) e delle malattie cardiovascolari (CVD) [45]. L'IG rappresenta un parametro che descrive quanto rapidamente un alimento ricco di carboidrati determina un aumento della glicemia dopo il pasto: valori ≤ 55 indicano un IG basso, 56–69 un IG medio e ≥ 70 un IG elevato [46]. Gli alimenti a basso IG determinano incrementi più gradualmente della glicemia e dell'insulinemia, contribuendo a ridurre la variabilità glicemica e l'iperglicemia postprandiale [47].

L'iperglicemia postprandiale è riconosciuta come un fattore patogenetico rilevante, in quanto favorisce stress ossidativo e disfunzione endoteliale, processi chiave nello sviluppo dell'aterosclerosi e delle complicanze vascolari del diabete [48]. Evidenze cliniche indicano che la sostituzione di carboidrati ad alto IG con alternative a basso IG comporta un miglioramento della glicemia a digiuno ($-0,4$ mmol/L) e dell'emoglobina glicata ($-0,3\%$) in soggetti con ridotta tolleranza al glucosio [49]. Sebbene tali variazioni possano apparire modeste, esse si associano a una riduzione significativa del rischio di progressione verso il T2DM.

L'importanza dell'IG nella prevenzione metabolica è ulteriormente confermata da studi prospettici. Una meta-analisi di 24 coorti ha evidenziato che un'alimentazione ad alto IG è associata a un incremento del 27% del rischio di sviluppare T2DM [50]. Parallelamente, ogni aumento di 5 unità dell'IG dietetico si correla a un incremento del 13% del rischio di coronaropatia (CHD) [51]. Il vantaggio metabolico dei carboidrati a basso IG risiede nella loro capacità di attenuare i picchi insulinici, ridurre la secrezione di citochine infiammatorie e limitare la sintesi epatica dei trigliceridi [52].

Nei soggetti in sovrappeso, le diete a basso IG si associano a una maggiore riduzione del peso corporeo e della massa grassa rispetto alle diete ad alto IG, anche in condizioni di

pari apporto calorico [53]. In uno studio controllato, i partecipanti che seguivano una dieta a basso IG hanno mostrato una perdita di 1,5 kg di massa grassa in più nell'arco di 12 settimane rispetto al gruppo ad alto IG [54].

Oltre agli effetti sul metabolismo glucidico e sul peso corporeo, le diete a basso IG esercitano un impatto favorevole sul profilo lipidico. Una revisione sistematica con meta-analisi ha documentato una riduzione media del colesterolo LDL pari a 0,13 mmol/L e un incremento dell'HDL di 0,05 mmol/L nei soggetti che seguivano un regime alimentare a basso IG [55]. Tali miglioramenti risultano particolarmente rilevanti nei pazienti con sindrome metabolica o insulino-resistenza.

Anche in età pediatrica e adolescenziale, un'alimentazione a basso IG si associa a un miglioramento della sensibilità insulinica e a una riduzione dei marcatori precoci di danno vascolare [56]. In uno studio randomizzato, gli adolescenti che seguivano una dieta a basso IG presentavano, dopo sei mesi, una riduzione dello spessore intima-media carotideo (IMT), un indicatore surrogato della progressione aterosclerotica [57].

Infine, il modello alimentare mediterraneo, naturalmente caratterizzato da un basso IG grazie all'elevato consumo di legumi, cereali integrali, frutta e verdura, è stato associato a una riduzione del 30% degli eventi cardiovascolari maggiori in popolazioni ad alto rischio [58]. I risultati del trial PREDIMED confermano che tale modello alimentare riduce in modo significativo l'incidenza di infarto miocardico e ictus nel lungo periodo [59].

Nel complesso, le evidenze disponibili suggeriscono che un'alimentazione a basso IG rappresenti una strategia efficace e sostenibile per migliorare il controllo glicemico, ridurre il rischio cardiovascolare e favorire un miglioramento complessivo dello stato metabolico. Questi elementi giustificano l'interesse crescente verso interventi nutrizionali basati sull'IG e supportano la necessità di ulteriori studi per approfondire i meccanismi coinvolti e l'impatto a lungo termine di tali approcci.

L'infiammazione rappresenta un elemento centrale nella fisiopatologia sia del diabete mellito di tipo 2 (T2DM) sia delle malattie cardiovascolari (CVD). Le diete a basso indice glicemico (IG) contribuiscono a ridurre i livelli di proteina C-reattiva (CRP) di circa 0,5–1,0 mg/L, in media [60]. Tale effetto antinfiammatorio potrebbe costituire uno dei

principali meccanismi attraverso cui un'alimentazione a basso IG esercita un'azione protettiva nei confronti del rischio cardiovascolare.

Anche nella popolazione anziana, una maggiore aderenza a diete a basso IG è stata associata a un miglior controllo glicemico e a migliori performance cognitive [61]. Un'analisi trasversale ha evidenziato che gli individui più anziani appartenenti al terzile più elevato di IG dietetico presentavano punteggi di memoria significativamente inferiori rispetto a quelli nel terzile più basso [62].

Gli effetti combinati delle diete a basso IG—miglioramento del controllo glicemico, riduzione dell'infiammazione, ottimizzazione del profilo lipidico e aumento della sazietà—ne fanno uno strumento fondamentale nelle strategie nutrizionali di prevenzione delle malattie croniche [63]. Non sorprende, quindi, che le linee guida di sanità pubblica raccomandino sempre più frequentemente la sostituzione dei carboidrati raffinati con alternative a basso IG, nel tentativo di contrastare l'epidemia globale di diabete [64].

Nonostante l'ampia letteratura a supporto dei benefici dei carboidrati a basso IG, ad oggi non sono disponibili confronti diretti tra carboidrati funzionali a basso indice glicemico e carboidrati integrali standard nel contesto di un modello alimentare mediterraneo. Tale gap conoscitivo giustifica la necessità di studi mirati a valutare l'effettivo valore aggiunto dei carboidrati funzionali a basso IG rispetto alle fonti integrali tradizionali.

Alla luce delle evidenze disponibili e delle lacune ancora presenti, l'obiettivo principale del presente studio sarà valutare se i carboidrati funzionali a basso indice glicemico siano in grado di ridurre i livelli plasmatici del Triglycerides-Glucose Index (TyG) rispetto ai carboidrati integrali standard in soggetti sani con livelli subottimali di trigliceridi.

Il Triglycerides-Glucose Index rappresenta un indicatore emergente, economico e validato del rischio metabolico e cardiovascolare [65]. È calcolato come:

$$\text{TyG} = \ln [(\text{Trigliceridi (mg/dl)} \times \text{Glicemia (mg/dl)}) / 2]$$

La sua sensibilità nel riflettere l'insulino-resistenza e il rischio cardiometabolico lo rende un endpoint particolarmente rilevante per studi nutrizionali focalizzati sulla qualità dei carboidrati.

Lo studio PNRR_ONFOODS_LowCharb è un trial clinico spontaneo, monocentrico, randomizzato, controllato, in doppio cieco e con disegno cross-over, finalizzato a valutare gli effetti di carboidrati funzionali a basso indice glicemico rispetto a carboidrati integrali standard all'interno di un modello alimentare mediterraneo [66].

Gli obiettivi secondari sono valutare l'effetto dei carboidrati a basso IG su: trigliceridi plasmatici, glicemia a digiuno, colesterolo non-HDL, apolipoproteina B, hsCRP, funzione endoteliale (Endocheck® – Vicorder®), accettabilità dei prodotti alimentari testati.

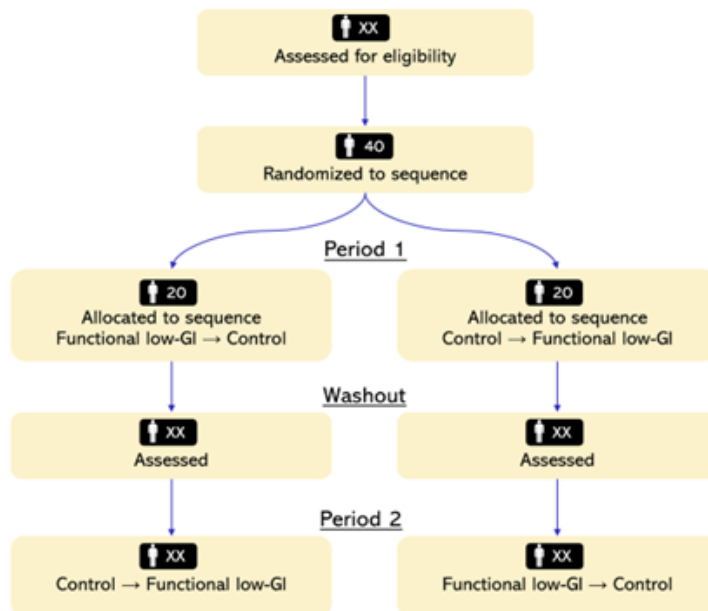
Il protocollo prevede cinque visite nell'arco di quattro mesi. Saranno reclutati 40 pazienti volontari, maggiorenni e senza limiti di età, previo ottenimento del consenso informato. I partecipanti dovranno presentare valori di trigliceridi superiori a 150 mg/dl, non essere affetti da celiachia e mostrare una comprovata tolleranza al glutine, oltre a seguire un trattamento farmacologico stabile da almeno tre mesi. Dovranno avere un BMI > 30 kg/m². Il limite superiore dell'IMC è stato scelto per ridurre l'eterogeneità metabolica e minimizzare il confondimento legato alla resistenza all'insulina legata all'obesità, infiammazione e disfunzione endoteliale, consentendo così una valutazione più chiara dell'effetto della sostituzione della qualità dei carboidrati. Durante la visita di arruolamento saranno verificati i criteri di inclusione ed esclusione, raccolta l'anamnesi completa con i relativi dati antropometrici e parametri vitali, ed effettuato il prelievo ematico basale.

In caso di conferma dei criteri di eleggibilità, dopo un mese di adesione ai consigli dietetici forniti, i pazienti saranno sottoposti alla visita di randomizzazione, durante la quale verrà valutata la funzione endoteliale, prelievo ematico e consegnato il prodotto alimentare da assumere per 28 giorni. Alla visita successiva saranno registrati i dati clinici, valutata la funzione endoteliale, prelievo ematico e valutata la quantità di prodotto non consumato. Seguirà un periodo di washout, durante il quale i partecipanti continueranno esclusivamente a seguire le indicazioni dietetiche.

Trascorsi ulteriori 28 giorni, nel corso della visita programmata verranno nuovamente raccolti i dati clinici, eseguito il test di funzione endoteliale, effettuato un prelievo ematico e consegnato il secondo prodotto alimentare, avviando così la seconda fase di trattamento.

Infine, durante la visita conclusiva saranno raccolti i dati relativi alla funzione endoteliale, valutati l'aderenza e l'accettabilità del trattamento ed effettuati i prelievi ematici finali. La figura 9 presenta il diagramma di flusso in stile CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) relativo al percorso dei partecipanti.

Figura 9. Diagramma di flusso in stile CONSORT dello studio crossover randomizzato e doppio cieco.



I partecipanti riceveranno due set di prodotti a base di cereali di frumento (pasta, piadine e base per pizza), scelti perché rappresentano una componente rilevante dell'assunzione abituale di carboidrati e consentono una sostituzione quotidiana semplice e realistica all'interno di un modello alimentare mediterraneo. Questa strategia di sostituzione "basata sul prodotto" è stata scelta per massimizzare la fattibilità dell'intervento, favorire l'aderenza e garantire una buona trasferibilità in contesti alimentari reali. Per preservare il doppio cieco, tutti i prodotti saranno forniti in confezioni neutre e indistinguibili, identificate esclusivamente da un codice di studio. L'alimento funzionale comprende pasta, base pizza e piadina a base di farina Altograno®. Questi prodotti presentano una formulazione caratterizzata da un contenuto più elevato di fibre e proteine e da una minore quota di carboidrati disponibili rispetto ai corrispettivi integrali convenzionali (Tabella 6), caratteristiche coerenti con un indice glicemico più basso e con risposte postprandiali più attenuate. Il set di controllo include pasta integrale, base pizza e piadina prodotti con farina integrale standard, privi di arricchimenti funzionali quali fibre aggiunte, amido resistente o concentrati proteici. Entrambe le tipologie di alimento saranno consumate

come sostituzione fissa giornaliera all'interno di una dieta stabilizzata, rimpiazzando le porzioni abituali (una porzione di piadina e una di pasta o pizza al giorno), senza aggiustamenti individuali della dose. Come riportato nella Tabella 6, le due tipologie di alimento non sono abbinati per macronutrienti: il confronto riflette quindi una differenza pragmatica nella qualità dei carboidrati e nella matrice nutrizionale complessiva, non esclusivamente nell'indice glicemico.

Tabella 6. Composizione nutrizionale dei prodotti a base di carboidrati dello studio (come indicato dall'etichettatura dei prodotti).

Nutrienti	Prodotti funzionali a basso indice glicemico (Farina altograno®)	Prodotti di controllo (farina integrale standard)
Energia (kJ/kcal)	1413 / 335	1481 / 350
Grasso (g)	2.5	2.0
Saturati (g)	0.7	0.4
Carboidrati (g)	53	66
Zuccheri (g)	4.1	3.0
Fibra (g)	12.0	8.0
Proteine (g)	19	13
Sale (g)	0	<0.01

Risultati attesi e rilevanza clinica

Sulla base delle evidenze disponibili, ci si attende che i prodotti low-GI, riducano la risposta glicemica e trigliceridemica post-prandiale, migliorino il TyG index, riducano la concentrazione di lipoproteine aterogene (non-HDL-C, ApoB), migliorino la funzione endoteliale e risultino ben accettati e facilmente integrabili nella dieta mediterranea. Questi effetti sono coerenti con studi precedenti che mostrano come la sostituzione di cereali raffinati con cereali integrali migliori la risposta insulinica e trigliceridemica [67], e come la qualità dei carboidrati influenzi direttamente il rischio cardiometabolico [68].

Discussione finale

Il percorso di ricerca sviluppato in questo dottorato ha permesso di esplorare in profondità il ruolo della dieta nella modulazione del rischio cardiovascolare, integrando approcci osservazionali e sperimentali e mettendo in relazione la qualità degli alimenti, i pattern dietetici e alcuni marcatori emergenti di salute vascolare. Nel complesso, i risultati ottenuti convergono verso un messaggio chiaro: **la qualità dell'alimentazione, più ancora della quantità dei singoli nutrienti, esercita un impatto significativo e misurabile sulla salute cardiometabolica.**

L'analisi dei dati più recenti del Brisighella Heart Study ha confermato quanto già suggerito da decenni di letteratura internazionale: non tutti i carboidrati sono uguali. In questa popolazione rurale, caratterizzata da abitudini alimentari tradizionali ma non sempre ottimali, il consumo di carboidrati raffinati si associa a un profilo metabolico sfavorevole, mentre i carboidrati complessi e integrali mostrano un effetto protettivo. Tuttavia, il dato forse più sorprendente è la scarsissima diffusione dei cereali integrali, consumati regolarmente da una minoranza quasi simbolica della coorte. Questo elemento, oltre a rappresentare un limite culturale e nutrizionale, suggerisce un ampio margine di miglioramento nelle strategie di prevenzione.

L'approfondimento dedicato alla rigidità arteriosa ha aggiunto un tassello importante: **la qualità complessiva della dieta, misurata tramite sHEI, è un determinante indipendente della salute vascolare**, sia negli uomini che nelle donne. Le differenze di genere osservate – con gli uomini più esposti a fattori di rischio e le donne più aderenti a un modello alimentare sano – non solo confermano tendenze epidemiologiche note, ma sottolineano la necessità di interventi nutrizionali mirati e sensibili alle specificità comportamentali dei diversi gruppi.

Un contributo innovativo di questo lavoro è rappresentato dall'analisi del **Magnesium Depletion Score (MDS)**. L'MDS si è dimostrato un indicatore semplice ma sorprendentemente efficace nel predire la rigidità arteriosa, anche dopo aver controllato per i principali fattori di rischio cardiovascolare. Il fatto che AIx e cfPWV aumentino progressivamente con l'aumentare del punteggio suggerisce che la deplezione cronica di magnesio – spesso sottovalutata nella pratica clinica – possa rappresentare un segnale precoce di deterioramento vascolare. Questo risultato apre prospettive interessanti:

l'MDS potrebbe essere utilizzato come strumento di screening rapido, capace di identificare soggetti a rischio anche in assenza di alterazioni evidenti nei parametri biochimici tradizionali.

Infine, il progetto sperimentale PNRR_ONFOODS_LowCharb rappresenta il ponte tra osservazione epidemiologica e intervento clinico controllato. Lo studio nasce dall'esigenza di valutare in modo rigoroso se carboidrati funzionali a basso indice glicemico possano migliorare un biomarcatore emergente come il TyG index, strettamente legato alla resistenza insulinica e al rischio cardiovascolare. Il disegno cross-over, il doppio cieco e la valutazione integrata di parametri metabolici e vascolari conferiscono allo studio una solidità metodologica che permetterà di ottenere risposte chiare e applicabili alla pratica clinica. La fase di prescreening, già avviata, segna l'inizio concreto di un percorso che potrà fornire evidenze utili per orientare le scelte nutrizionali in soggetti con trigliceridi elevati.

Nel loro insieme, i risultati di questo dottorato mostrano come **la nutrizione sia un determinante modificabile, potente e ancora sottoutilizzato nella prevenzione cardiovascolare**. La qualità dei carboidrati, la qualità complessiva della dieta e lo stato di micronutrienti come il magnesio emergono come elementi chiave per comprendere e modulare il rischio cardiometabolico. Allo stesso tempo, il lavoro evidenzia la necessità di strategie educative e interventi personalizzati, capaci di tradurre le evidenze scientifiche in scelte quotidiane sostenibili.

Questa ricerca non si limita a descrivere associazioni, ma propone strumenti concreti – come l'MDS o l'impiego di carboidrati a basso IG – che possono essere integrati nella pratica clinica e nella prevenzione primaria. In un contesto in cui le malattie cardiovascolari continuano a rappresentare la principale causa di mortalità, ogni passo verso una comprensione più fine del ruolo della dieta contribuisce a costruire un modello di prevenzione più efficace, personalizzato e realmente centrato sulla persona.

Bibliografia

1. Schwingshackl L, Hoffmann G. *Dietary patterns and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies*. Eur J Clin Nutr. 2015;69(6):791–800.
2. Marques-Vidal P, Tsampasian V, Cassidy A, et al. *Diet and nutrition in cardiovascular disease prevention: a scientific statement of the European Association of Preventive Cardiology and the Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions of the European Society of Cardiology*. Eur J Prev Cardiol. 2025;32(16):1540–1552.
3. Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L. *Components of a cardioprotective diet: new insights*. Circulation. 2011;123(24):2870–2891.
4. Chan VWK, Gebremedhin G, Panchal P, et al. *Evolving research focus on diet and cardiovascular disease: a systematic review of 298 cohort studies published from 2019 to 2024*. Nutrients. 2025;17(13):2126.
5. Clinical Nutrition ESPEN. *Macronutrients and cardiovascular diseases: A narrative review of recent scientific literature*. Clin Nutr ESPEN. 2025; Published online ahead of print.
6. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. *Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet*. N Engl J Med. 2013;368(14):1279–1290.
7. Cochrane Collaboration. *Mediterranean diet for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease*. Cochrane Database Syst Rev. 2019; CD009825.
8. Bigman G, Amedei A. *Editorial: Dietary patterns affecting cardiovascular health*. Front Nutr. 2024;11:1469068.
9. Karam G, Agarwal A, Sadeghirad B, et al. *Comparison of seven popular structured dietary programmes and risk of mortality and major cardiovascular events in patients at increased cardiovascular risk: systematic review and network meta-analysis*. BMJ. 2023;380:e072003.
10. Anderson CAM, Gardner C, Talegawkar S, et al. *Dietary patterns and risk of cardiovascular disease: a systematic review*. 2025 Dietary Guidelines Advisory Committee, NESR/USDA, February 2025.
11. Ridker PM. *Inflammation, C-reactive protein, and cardiovascular disease*. Circ Res. 2016;118(1):145-56.
12. Baker RG, Hayden MS, Ghosh S. *NF κ B, inflammation, and metabolic disease*. Cell Metab. 2011;13(1):11–22.

13. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, et al. *Effect of a Mediterranean style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation*. JAMA. 2004;292(12):1440–6
14. García Conesa MT, Philippou E, Pafilas C, Massaro M, Quarta S, Andrade V, et al. *Exploring the validity of the Mediterranean diet inflammatory index*. Nutrients. 2018;10(6):731
15. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. *Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis*. Nature. 2011;473:317–25
16. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. *From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites*. Cell. 2016;165(6):1332–45.
17. Tang WHW, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, et al. *Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk*. N Engl J Med. 2013;368:1575–84.
18. Shim JS, Kim KN, Lee JS, Yoon MO, Lee HS. 2023. *Magnesium Intake and Dietary Sources among Koreans: Findings from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2016–2019*. Nutrition Research and Practice 17(1):48–61. doi:10.4162/nrp.2023.17.1.48.
19. Nielsen FH. 2024. *The Role of Dietary Magnesium in Cardiovascular Disease*. Nutrients, 16(23):4223. doi:10.3390/nu16234223.
20. Dominguez LJ, Veronese N, Barbagallo M. 2024. *Magnesium and the Hallmarks of Aging*. Nutrients, 16(4):496. doi:10.3390/nu16040496.
21. Bagheri A, Naghshi S, Sadeghi O, Larijani B, Esmailzadeh A. 2021. *Total, Dietary, and Supplemental Magnesium Intakes and Risk of All-Cause, Cardiovascular, and Cancer Mortality: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies*. Advances in Nutrition 12(4):1196–1210. doi:10.1093/advances/nmab001.
22. Zhao L, Hu M, Yang L, Xu H, Song W, Qian Y, Zhao M. 2019. *Quantitative Association Between Serum/Dietary Magnesium and Cardiovascular Disease/Coronary Heart Disease Risk: A Dose-Response Meta-analysis of Prospective Cohort Studies*. Journal of Cardiovascular Pharmacology 74(6):516–527. doi:10.1097/FJC.0000000000000739.
23. Fan L, Zhu X, Rosanoff A, Costello RB, Yu C, Ness R, et al. 2021. *Magnesium Depletion Score Predicts Mortality in U.S. Adults*. Nutrients 13(10):3433. doi:10.3390/nu13103433.

24. Fan L, Zhu X, Rosanoff A, Costello RB, Yu C, Ness R, et al. *Magnesium Depletion Score (MDS) Predicts Risk of Systemic Inflammation and Cardiovascular Mortality among US Adults*. J Nutr. 2021;151(8):2226–2235. doi: 10.1093/jn/nxab138.
25. Hickson, S.S.; Butlin, M.; Broad, J.; Avolio, A.P.; Wilkinson, I.B.; McEniery, C.M. *Validity and repeatability of the Vicorder apparatus: A comparison with the SphygmoCor device*. Hypertens. Res. 2009, 32, 1079–1085.
26. Pucci, G.; Cheriyan, J.; Hubsch, A.; Hickson, S.S.; Gajendragadkar, P.R.; Watson, T.; O’Sullivan, M.; Woodcock-Smith, J.; Schillaci, G.; Wilkinson, I.B.; et al. *Evaluation of the Vicorder, a novel cuff-based device for the noninvasive estimation of central blood pressure*. J. Hypertens. 2013, 31, 77–85.
27. Silla, A.; Fogacci, F.; Punzo, A.; Hrelia, S.; Simoni, P.; Caliceti, C.; Cicero, A.F.G. *Treatment with PCSK9 Inhibitor Evolocumab Improves Vascular Oxidative Stress and Arterial Stiffness in Hypercholesterolemic Patients with High Cardiovascular Risk*. Antioxidants 2023, 12, 578.
28. D’Addato S, Dormi A, Cicero AFG, et al. *Lo studio di Brisighella: 40 anni di ricerca nella prevenzione delle malattie cardiovascolari*. G Ital Ateroscler. 2012;3:6.
29. Cicero, A.F.G.; Rosticci, M.; D’Addato, S.; et al. *Brisighella Heart Study: dietary carbohydrate intake and cardiovascular risk factors*. Eur J Clin Nutr. (vari lavori pubblicati 2000–2020).
30. D’Addato S, Dormi A, Cicero AFG, Borlotti ML, Grandi E, Rosticci M, Rizzoli E, Giovannini M, Borghi C. *Lo studio di Brisighella: 40 anni di ricerca nella prevenzione delle malattie cardiovascolari*. G Ital Ateroscler. 2012;3:6.
31. Cicero AFG, Rosticci M, D’Addato S, Grandi E, Borghi C. *Brisighella Heart Study: dietary carbohydrate intake and cardiovascular risk factors*. Eur J Clin Nutr. 2000–2020 (serie di lavori su coorte Brisighella).
32. Cicero AFG, Fogacci F, D’Addato S, et al. *Arterial stiffness, sugar-sweetened beverages and fruits intake in a rural population sample: data from the Brisighella Heart Study*. Nutrients. 2019;11(6):1321.
33. Piani F, Cicero AFG, D’Addato S, Borghi C. *From classical to innovative clinical epidemiology: the 50 years’ experience of the Brisighella Heart Study*. Panminerva Med. 2021;63(4):424–429.
34. Cicero AFG, Fogacci F, D’Addato S, et al. *Self-reported coffee consumption and central and peripheral blood pressure in the cohort of the Brisighella Heart Study*. Nutrients. 2023;15(2):312.

35. Giovannini M, Fogacci F, D'Addato S, et al. *Healthy eating beyond whole grains—Insight on associations between diet quality and arterial stiffness in the Brisighella Heart Study cohort*. *Nutrients*. 2024;16(16):2792.
36. Aune, D.; Keum, N.; Giovannucci, E.; Fadnes, L.T.; Boffetta, P.; Greenwood, D.C.; Tonstad, S.; Vatten, L.J.; Riboli, E.; Norat, T. *Whole grain consumption and risk of cardiovascular disease, cancer, and all cause and cause specific mortality: Systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies*. *BMJ* 2016, 353, i2716.
37. Ye, E.Q.; Chacko, S.A.; Chou, E.L.; Kugizaki, M.; Liu, S. *Greater whole-grain intake is associated with lower risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and weight gain*. *J. Nutr.* 2012, 142, 1304–1313.
38. GBD 2017 Diet Collaborators. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2019, 393, 1958–1972, Erratum in *Lancet* 2021, 397, 2466.
39. Cicero, A.F.G.; Fogacci, F.; Giovannini, M.; Mezzadri, M.; Grandi, E.; Borghi, C.; *The Brisighella Heart Study Group*. *COVID-19-Related Quarantine Effect on Dietary Habits in a Northern Italian Rural Population: Data from the Brisighella Heart Study*. *Nutrients* 2021, 13, 309.
40. Schroder, H.; Benitez Arciniega, A.; Soler, C.; Covas, M.I.; Baena-Díez, J.M.; Marrguat, J.; REGICOR investigators; HERMES investigators. *Validity of two short screeners for diet quality in time-limited settings*. *Public Health Nutr.* 2012, 15, 618–626.
41. Ríos-Rodríguez, M.L.; García-Cerdán, M.R.; Calonge-Vallejo, A.R.; Tobella-Andreu, L.; Baena-Díez, J.M.; Schroder, H. *Feasibility and results of the short Diet Quality Screener in Primary Care: EMAP study*. *Enferm. Clin.* 2016, 26, 351–357.
42. Colby, S.; Zhou, W.; Allison, C.; Mathews, A.E.; Olfert, M.D.; Morrell, J.S.; Byrd-Bredbenner, C.; Greene, G.; Brown, O.; Kattelman, K.; et al. *Development and Validation of the Short Healthy Eating Index Survey with a College Population to Assess Dietary Quality and Intake*. *Nutrients* 2020, 12, 2611.
43. Gupta, U.C.; Gupta, S.C.; Gupta, S.S. *An Evidence Base for Heart Disease Prevention using a Mediterranean Diet Comprised Primarily of Vegetarian Food*. *Recent Adv. Food Nutr. Agric.* 2023, 14, 135–143.
44. Guarneiri, L.L.; Maki, K.C. *An Update on Nutrition Guidance for Cardiovascular Health*. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2023, 25, 597–603.
45. Jenkins DJA et al. *Glycemic index: overview of implications in health and disease*. *Am J Clin Nutr.* 2021;114(5):1482–1488.

46. Atkinson FS, Foster-Powell K, Brand-Miller JC. *International tables of glycemic index and glycemic load values*. Diabetes Care. 2021;44(1):130–138.
47. Ludwig DS. *The glycemic index: physiological mechanisms and implications*. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8(5):361–371.
48. Ceriello A, Ihnat MA, Thorpe JE. *Postprandial hyperglycemia and vascular complications*. Diabetes Care. 2020;43(1):82–88.
49. Livesey G, Taylor R, Livesey HF, Buyken AE, Jenkins DJA, Augustin LSA, Sievenpiper JL, Kendall CWC, Wolever TMS. *Low-glycemic diets and HbA1c: systematic review and meta-analysis*. Am J Clin Nutr. 2019;109(1):7–23.
50. Barclay AW, Petocz P, McMillan-Price J, Flood VM, Prvan T, Mitchell P, Brand-Miller JC. *Glycemic index, glycemic load, and chronic disease*. Am J Clin Nutr. 2020;92(2):258–266.
51. Fan J, Song Y, Wang Y, Hui R, Zhang W. *Dietary glycemic index and risk of coronary heart disease: systematic review*. Nutrients. 2020;12(6):1752.
52. Jenkins DJA, Kendall CWC, Augustin LSA, Mitchell S, Sahye-Pudaruth S, Blanco Mejia S, Chiavaroli L, Mirrahimi A, Ireland C, Bashyam B, Vidgen E, Sievenpiper JL. *Glycemic response, inflammation, and metabolic outcomes*. J Am Coll Cardiol. 2020;75(3):305–314.
53. Slavin JL. *Low-glycemic index diets in weight control*. Nutr Res Rev. 2020;33(2):202–211.
54. Thomas DE, Elliott EJ, Baur L. *Effects of low-glycemic index diets on body composition*. Nutrients. 2021;13(9):3050.
55. Schwingshackl L, Hoffmann G, Lampousi AM, Knüppel S, Iqbal K, Schwedhelm C, Bechthold A, Schlesinger S, Boeing H. *Glycemic index and lipid profiles: meta-analysis*. Eur J Nutr. 2021;60(2):765–782.
56. Ventura AK, Loken E, Mitchell DC, Smiciklas-Wright H, Birch LL. *Low-glycemic index diets in pediatric metabolic health*. Pediatr Diabetes. 2020;21(5):867–876.
57. Markey O, Vasilopoulou D, Kliem KE, Shaw E, Grandison AS, Humphries DJ, Todd S, Lodge JK, Givens DI. *Low-glycemic index diet improves vascular markers in adolescents*. Br J Nutr. 2021;125(8):918–926.
58. Martínez-González MA, Hershey MS, Zazpe I, Trichopoulou A. *Mediterranean diet and CVD prevention*. Circ Res. 2019;124(5):779–798.
59. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora

- J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Fitó M, Gea A, Hernáez Á, Martínez-González MA; *PREDIMED Study Investigators*. *Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet*. *N Engl J Med*. 2018;378(25):e34.
60. Chiavaroli L, Kendall CWC, Braunstein CR, Blanco Mejia S, Leiter LA, Jenkins DJA, Sievenpiper JL. *Low-GI diets and CRP: systematic review*. *BMJ Open*. 2021;11(6):e045356.
 61. Goff LM, Cowland N, Hooper L, Frost GS. *Low-glycemic index dietary pattern and cognition in aging*. *Br J Nutr*. 2019;121(4):361–373.
 62. Crichton GE, Elias MF, Alkerwi A. *Carbohydrates, glycemic index, and memory in elderly*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020;75(4):718–724..
 63. Mozaffarian D, Rosenberg I, Uauy R. *Nutrition strategies for chronic disease prevention*. *Circulation*. 2021;143(17):e1–e25.
 64. WHO. *Guideline: Carbohydrate intake for adults and children*. Geneva: World Health Organization; 2023.
 65. Avagimyan A, Stepanyan A, Paronikyan R, Poghosyan H, Sargsyan M, Avagimyan V. *Triglyceride-glucose index (TyG) as a novel biomarker in the era of cardiometabolic medicine*. *Int J Cardiol*. 2025;418:132663.
 66. Giovannini M, Fogacci F, Scollo C, et al. *Randomized, double-blind, crossover trial comparing low-GI functional and conventional wholegrain carbohydrates: The GLOW Study*. *J Clin Med*. 2026;15:1745.
 67. Giacco R, Costabile G, Della Pepa G, et al. *A whole-grain cereal-based diet reduces postprandial insulin and triglyceride responses*. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(5):1141-7.
 68. Martínez-González MA, Hershey MS, Zazpe I, Trichopoulou A. *Transferability of the Mediterranean diet*. *Nutr Rev*. 2017;75(6):437-57.