

Lavoro originale

Effetti sull'inflammatione sistemica di approcci nutrizionali utili per la riduzione del rischio cardiovascolare

L. Di Capua, L. Bozzetto, C. De Natale,
R. Giacco, L. Patti, S. Maione,
A. Strazzullo, G. Costabile, G. Riccardi,
A.A. Rivellese, G. Annuzzi

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università Federico II, Napoli

Corrispondenza: dott. Giovanni Annuzzi, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università Federico II, via Pansini 5, 80131 Napoli
e-mail: annuzzi@unina.it

G It Diabetol Metab 2010;30:13-18

Pervenuto in Redazione il 18-11-2009
Accettato per la pubblicazione il 29-01-2010

Parole chiave: inflammatione, hs-PCR, diabete mellito, dieta

Key words: inflammation, hs-CRP, diabetes mellitus, diet

RIASSUNTO

Premesse. Di recente è stata ipotizzata un'associazione tra malattie cardiovascolari e inflammatione sistemica. Non è chiaro se e quale tipo di approccio dietetico sia in grado di ridurre l'inflammatione sistemica a prescindere dalla riduzione ponderale.

Obiettivi. Valutare gli effetti di diversi approcci dietetici sulle concentrazioni plasmatiche di proteina C reattiva (*high-sensitivity C-reactive protein*, hs-PCR) a digiuno e dopo un pasto standard.

Soggetti e metodi. In tre studi in crossover randomizzati della durata di 3-4 settimane per ogni intervento dietetico, sono state confrontate:

1. dieta relativamente ricca in carboidrati, ricca in fibre e a basso indice glicemico, vs dieta ricca in grassi monoinsaturi, in 12 pazienti con diabete di tipo 2;
2. dieta contenente alimenti arricchiti di acidi grassi ω -3, betaglucani, folati e tocoferolo, vs dieta simile ma senza questi principi attivi, in 16 soggetti in sovrappeso con normale tolleranza al glucosio;
3. dieta ricca in fibre da cereali integrali vs povera in fibre da cereali integrali, in 15 soggetti in sovrappeso, con normale tolleranza al glucosio e lievi alterazioni del profilo lipidemico.

Risultati. Le concentrazioni plasmatiche a digiuno di hs-PCR erano simili dopo la dieta ricca in carboidrati, fibre e a basso indice glicemico ($1,93 \pm 1,18$ mg/L) e quella ricca in grassi monoinsaturi ($2,11 \pm 2,02$ mg/L, $p = 0,778$). Non si sono osservate variazioni significative tra le due diete anche dopo il pasto test. Alla fine della dieta arricchita in ω -3, tocoferolo, betaglucani e folati la concentrazione di hs-PCR non era significativamente diversa dalla dieta di controllo sia a digiuno ($2,80 \pm 4,46$ mg/L vs $2,66 \pm 4,45$ mg/L, $p = 0,088$) sia dopo il pasto. La concentrazione di hs-PCR non era significativamente diversa dopo la dieta ricca ($1,8 \pm 2,3$ mg/L) e quella povera in fibre da cereali integrali ($2,9 \pm 4,1$ mg/L, $p = 0,38$).

Conclusioni. Le strategie dietetiche utilizzate in questi tre studi, che sono efficaci nella prevenzione cardiovascolare, non hanno determinato modifiche sostanziali del livello di inflammatione sistemica valutato mediante hs-PCR in individui con valori non particolarmente elevati di hs-PCR.

SUMMARY

Effects on systemic inflammation of dietary approaches useful for cardiovascular risk reduction

Background. An association has been shown between cardiovascular diseases and inflammation. It is not known if and which dietary approach may influence inflammation, independently of weight reduction.

Methods. The effects of recommended dietary approaches on fasting and postprandial C reactive protein (hs-CRP) levels were evaluated in 3 randomized cross-over studies (3-4 weeks duration).

Study 1. Diet relatively rich in carbohydrates, rich in fiber and with low glycaemic index, or diet rich in monounsaturated fat, in 12 patients with type 2 diabetes.

Study 2. Diet including or not foods rich in ω -3 fatty acids, beta-glucans, folates and tocopherol, in 16 overweight individuals with normal glucose tolerance.

Study 3. Diet enriched or not in fiber from whole cereals, in 15 overweight individuals with normal glucose tolerance and slight lipidaemic abnormalities.

Results. Fasting and postprandial hs-CRP plasma levels were not significantly different between the diet relatively rich in carbohydrates, rich in fiber and with low glycaemic index (1.93 ± 1.18 mg/L) and the diet rich in monounsaturated fat (2.11 ± 2.02 mg/L, $p = 0.778$) and between the diets including or not foods rich in ω -3 fatty acids, beta-glucans, folates and tocopherol (2.80 ± 4.46 mg/L vs 2.66 ± 4.45 mg/L, $p = 0.088$). Fasting hs-CRP levels were not significantly different between a diet rich in fiber (1.8 ± 2.3 mg/L) or poor in fiber from whole cereals (2.9 ± 4.1 mg/L, $p = 0.38$).

Conclusions. The dietary approaches compared in these studies, which favourably affect cardiovascular risk, did not differentially modify plasma hs-CRP concentrations in individuals with hs-CRP levels not exceedingly high.

Introduzione

Le malattie cardiovascolari rappresentano la più importante causa di morbilità e mortalità nei Paesi industrializzati¹. Negli ultimi anni le evidenze accumulate sul ruolo dell'infiammazione nello sviluppo e nella progressione della patologia cardiovascolare hanno creato grande attesa sulla possibilità di utilizzare nuovi indicatori di rischio cardiovascolare²⁻⁵. Infatti, è crescente la letteratura scientifica sul valore della proteina C reattiva misurata mediante metodiche ad alta sensibilità (*high-sensitivity C-reactive protein*, hs-PCR) come marcatore per la valutazione del rischio e sui possibili approcci terapeutici in grado di ridurre le concentrazioni plasmatiche⁶. Nonostante questo interesse, non c'è unanimità né per quanto concerne il suo uso come fattore di rischio cardiovascolare indipendente né sulla necessità di adottare un intervento terapeutico e sul tipo di intervento in caso di valori non nella norma^{7,8}.

Le persone affette da diabete mellito di tipo 2 o da sindrome metabolica, a causa dell'eccesso ponderale e del deposito di grasso a livello viscerale, presentano spesso un quadro di infiammazione sistemica documentabile con un aumento dei marcatori plasmatici infiammatori^{9,10}. Interventi dietetici volti

alla riduzione del peso corporeo sono in grado di ridurre le concentrazioni plasmatiche di questi marcatori¹¹, mentre non è chiaro l'effetto dei diversi componenti della dieta, indipendentemente dalle variazioni del peso corporeo.

Il periodo postprandiale, caratterizzato da picchi glicemici e lipidemici, è associato a una serie di eventi infiammatori proaterogeni potenzialmente coinvolti nello sviluppo e nella progressione della malattia cardiovascolare¹². Nonostante ciò pochi studi hanno valutato le variazioni delle concentrazioni plasmatiche di PCR dopo un pasto, peraltro con risultati non conclusivi¹³⁻¹⁵.

Pertanto, abbiamo voluto valutare gli effetti acuti e cronici di diversi approcci dietetici sulle concentrazioni plasmatiche di hs-PCR in tre diversi studi di intervento effettuati per valutare la risposta lipidemica postprandiale.

Materiale e metodi

Disegno degli studi

Gli studi sono stati condotti secondo un disegno sperimentale di tipo cross-over randomizzato. Dopo un periodo di *run in* di 4 settimane nello studio 1 e di 2 settimane negli studi 2 e 3, durante il quale i pazienti hanno seguito la loro dieta abituale, i partecipanti sono stati assegnati, in modo casuale, a una delle due diete isoenergetiche per un periodo di 4 settimane (studi 1 e 2) e di 3 settimane (studio 3). Successivamente hanno seguito l'altro tipo di dieta per lo stesso periodo di tempo. Al termine delle diete sono stati effettuati prelievi per la determinazione della hs-PCR a digiuno e, negli studi 1 e 2, dopo 3 e 6 ore dall'assunzione di un pasto test con le stesse caratteristiche della dieta seguita.

Caratteristiche delle diete

Studio 1 Le due diete confrontate erano isoenergetiche e differivano per le seguenti caratteristiche. Una dieta (dieta CHO) era relativamente ricca in carboidrati (52% dell'apporto energetico giornaliero), ricca in fibre (28 g/1000 kcal) e con un basso indice glicemico (58%); l'altra dieta (dieta MUFA) era ricca in acidi grassi monoinsaturi (23% vs 17%), a contenuto relativamente basso di carboidrati (45%), povera in fibre (8 g/1000 kcal) e con un indice glicemico relativamente alto (88%). Il carico glicemico (dato dal prodotto della quantità di carboidrati per il loro indice glicemico) della dieta CHO era più basso rispetto alla dieta MUFA (155 vs 205 g).

Studio 2 Le due diete, isoenergetiche, avevano la stessa composizione percentuale di nutrienti, eccetto che per il contenuto di acidi grassi ω -3, beta-glucani, folati e tocoferoli. I prodotti arricchiti dei principi attivi da testare erano rappresentati da due porzioni di pane, una brioche e una merenda al giorno,

con un apporto giornaliero di 800 mg di acidi grassi ω -3 a lunga catena, di 400 mg di ω -3 a corta catena, di 3,6 g di betaglucani, di 1600 μ g di folati, di 120 mg di tocoferoli, in aggiunta alla quota di tali principi nutritivi presente nella dieta abituale. Nella dieta di controllo gli stessi prodotti non contenevano questi principi attivi.

Studio 3 Le due diete, isoenergetiche, differivano soltanto nel contenuto in fibre da cereali integrali (23,0 vs 9,8 g/die). La dieta ricca in fibre da cereali integrali includeva pane, pasta, cracker e fette biscottate integrali, mentre in quella povera in fibre gli stessi alimenti erano prodotti con farina bianca.

Soggetti

I soggetti hanno partecipato allo studio dopo aver dato il proprio consenso informato. I protocolli di studio sono stati approvati dal Comitato Etico dell'Università Federico II. Le caratteristiche di base dei partecipanti ai tre studi sono mostrate nella tabella 1.

Al primo studio hanno partecipato 12 soggetti (3 donne e 9 uomini) con diabete mellito di tipo 2. Il compenso glicemico era soddisfacente (HbA_{1c} $6,6 \pm 0,7\%$), ottenuto con il solo trattamento dietetico o con trattamento dietetico più metformina. Il profilo lipidemico era caratterizzato da livelli di colesterolo totale e trigliceridi nella norma, ma con bassi livelli di HDL-colesterolo.

Al secondo studio hanno partecipato 16 soggetti (7 donne e 9 uomini) in lieve sovrappeso, normotolleranti al glucosio e lievemente dislipidemici.

Al terzo studio hanno partecipato 15 soggetti (3 donne e 12 uomini) normotolleranti al glucosio e in sovrappeso. Il profilo lipidico a digiuno era caratterizzato da un lieve aumento della colesterolemia totale.

Determinazioni plasmatiche

La proteina C-reattiva (hsPCR) è stata determinata mediante metodo immunoturbidimetrico ad alta sensibilità (Roche Molecular Biochemicals, Mannheim, Germany). Questo

metodo ha una sensibilità funzionale di 0,1 mg/L, che rappresenta la concentrazione minima che può essere misurata in modo riproducibile con un coefficiente di variazione tra le serie inferiore al 10%. La variabilità *intra-assay* è stata 0,6% mentre quella *inter-assay* è stata 3,6%.

Analisi statistica

I dati sono espressi come media \pm deviazione standard (M \pm DS). Le differenze tra i trattamenti dietetici sono state valutate mediante t-test di Student per dati appaiati. Le variazioni postprandiali dell'hs-PCR sono state valutate con ANOVA e analisi *post hoc*. È stata considerata statisticamente significativa una $p < 0,05$ (due code). Le variabili non normalmente distribuite sono state analizzate con test non parametrici (*Wilcoxon signed ranks test*). L'analisi statistica è stata effettuata secondo metodi standard usando il software *Statistical package for social sciences* (SPSS/PC, SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

Risultati

Durante i periodi di trattamento non ci sono state variazioni di peso corporeo. Non sono stati riportati effetti collaterali.

Studio 1. La concentrazione plasmatica a digiuno di hs-PCR alla fine della dieta ricca in carboidrati, fibre e a basso indice glicemico ($1,93 \pm 1,18$ mg/L), non era significativamente diversa da quella osservata dopo la dieta ricca in acidi grassi monoinsaturi ($2,11 \pm 2,02$ mg/L, $p = 0,78$) (Fig. 1).

I valori di hs-PCR non erano diversi tra le due diete anche 3 e 6 ore dopo il pasto (Fig. 1). Con la dieta MUFA i livelli plasmatici di hs-PCR hanno mostrato una riduzione significativa a 3 ore ($1,98 \pm 1,99$ mg/L, $p < 0,05$) e a 6 ore ($2,00 \pm 2,06$ mg/L, $p < 0,05$) dal pasto rispetto ai valori a digiuno, mentre nella dieta CHO non si sono osservate variazioni significative a 3 ore ($1,90 \pm 1,21$ mg/L) e a 6 ore ($2,07 \pm 1,45$ mg/L) dal pasto rispetto ai valori a digiuno.

Per quanto riguarda gli effetti sugli altri fattori di rischio cardiovascolare, con la dieta ricca in carboidrati e fibre si è osservata la riduzione della glicemia e dell'insulinemia postprandiale, del colesterolo LDL e dei livelli postprandiali di lipoproteine ricche in trigliceridi¹⁶.

Studio 2. Gli effetti delle due diete sull'hs-PCR a digiuno e dopo il pasto sono mostrate nella figura 2. La concentrazione plasmatica a digiuno di hs-PCR alla fine della dieta arricchita era $2,80 \pm 4,46$ mg/L, non significativamente diversa da quella osservata con la dieta di controllo $2,66 \pm 4,45$ mg/L, $p = 0,088$.

Anche i valori postprandiali dell'hs-PCR non erano diversi tra le due diete. Inoltre, non si sono osservate variazioni significative rispetto ai valori a digiuno sia nella dieta arricchita (3 ore: $2,67 \pm 4,35$ mg/L; 6 ore: $3,10 \pm 4,81$ mg/L), sia nella dieta di controllo (3 ore: $2,54 \pm 4,45$ mg/L; 6 ore: $2,75 \pm 4,49$ mg/L).

Tabella 1 Caratteristiche dei soggetti partecipanti agli studi (Media \pm DS).

	Studio 1	Studio 2	Studio 3
Età (anni)	59 \pm 4	49 \pm 14	54 \pm 8
IMC (kg/m²)	28 \pm 1	26 \pm 3	27 \pm 3
Trigliceridemia (mg/dl)	103 \pm 34	168 \pm 76	105 \pm 34
Colesterolemia (mg/dl)	158 \pm 29	218 \pm 30	205 \pm 40
Colesterolo HDL (mg/dl)	37 \pm 11	41 \pm 13	51 \pm 17
Diabete mellito di tipo 2	Sì	No	No

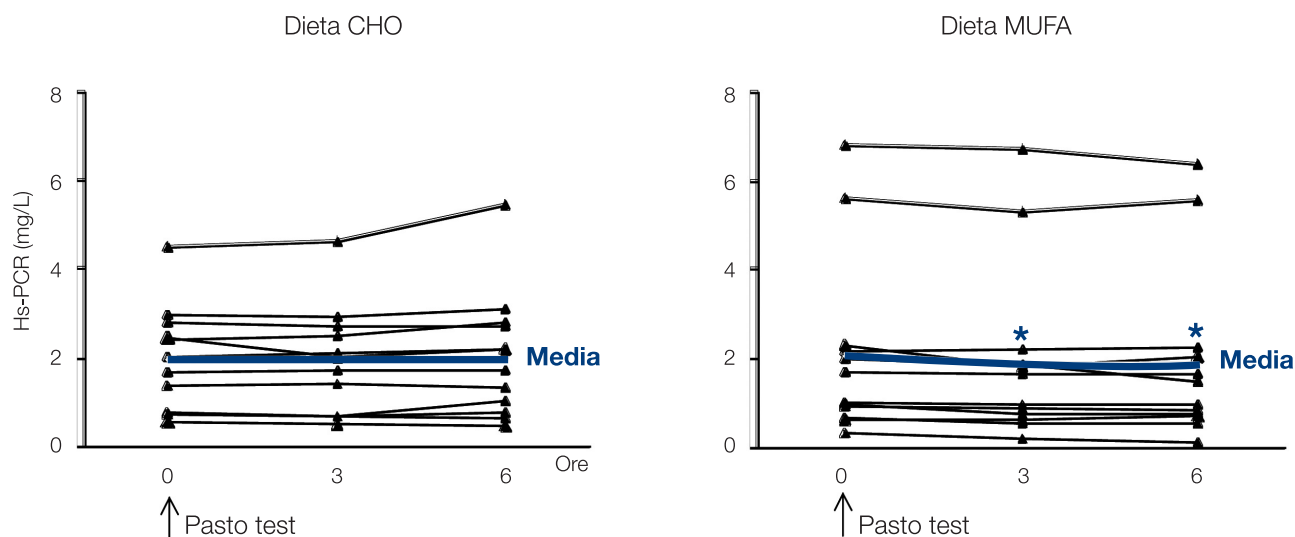


Figura 1 Concentrazioni plasmatiche della hs-PCR a digiuno e dopo i pasti test effettuati dopo la dieta relativamente ricca in carboidrati e ricca in fibre e a basso indice glicemico (dieta CHO) e dopo la dieta ricca in acidi grassi monoinsaturi (MUFA). * $p < 0,05$ vs digiuno (T0); nessuna differenza significativa tra le due diete.

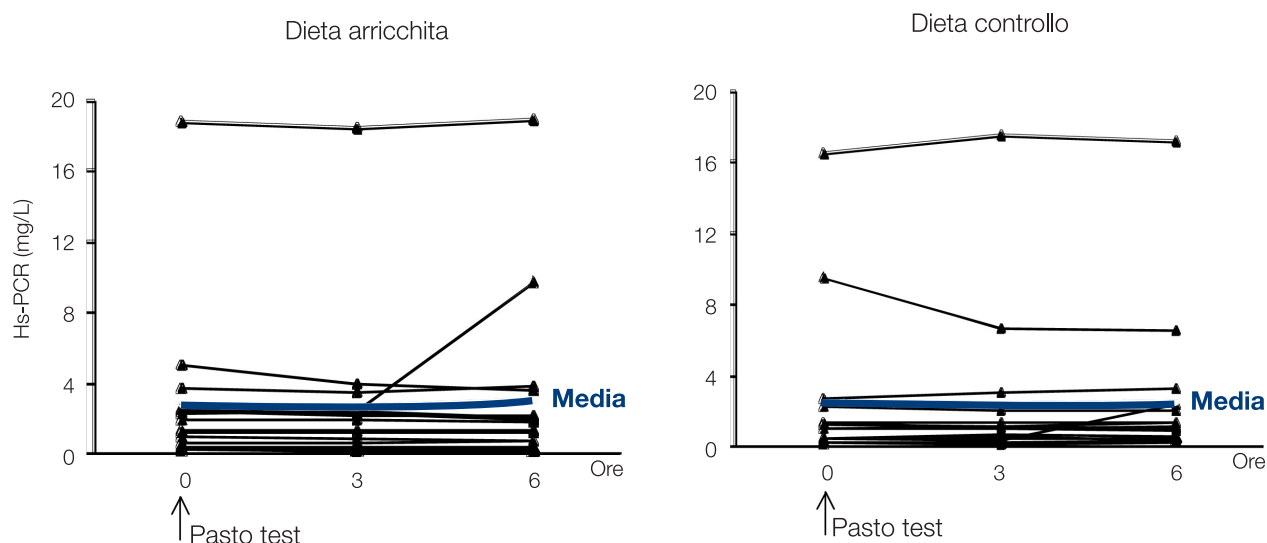


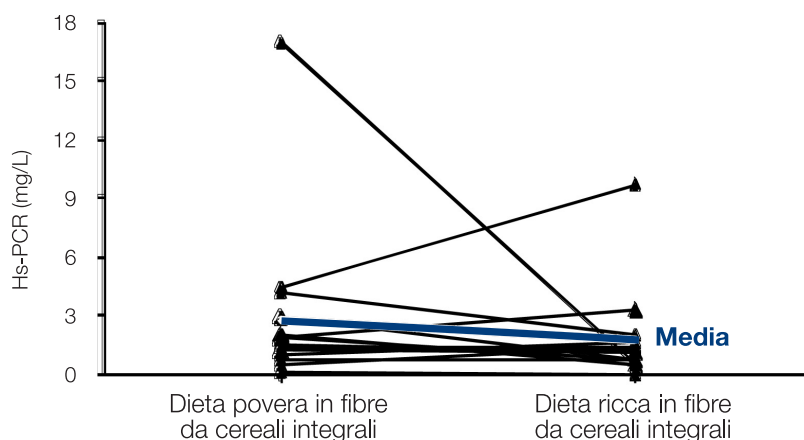
Figura 2 Concentrazioni plasmatiche della hs-PCR a digiuno e dopo i pasti test effettuati dopo la dieta arricchita con acidi grassi ω -3, betaglucani, folati e tocoferoli e dopo la dieta di controllo non arricchita. Nessuna differenza significativa tra le due diete.

Effetti su altri fattori di rischio cardiovascolare sono stati osservati dopo la dieta arricchita in ω -3, tocoferolo, betaglucani e folati con una riduzione della trigliceridemia totale, dei trigliceridi delle LDL e dei livelli di omocisteinemia¹⁷. *Studio 3*. Gli effetti delle due diete sull'hs-PCR a digiuno sono mostrate nella figura 3. La concentrazione plasmatica di hs-PCR alla fine della dieta ricca in fibre da cereali integrali

era $1,8 \pm 2,3$ mg/L, non significativamente diversa da quella osservata dopo la dieta povera in fibre da cereali integrali ($2,9 \pm 4,1$ mg/L, $p = 0,38$). In questo studio non sono state valutate le variazioni di hs-PCR postprandiali.

Effetti positivi sui fattori di rischio cardiovascolare sono stati osservati dopo la dieta ricca in fibre da cereali integrali con una riduzione dei livelli di colesterolo totale e delle LDL¹⁸.

Figura 3 Concentrazioni plasmatiche a digiuno di hs-PCR dopo la dieta povera in fibre da cereali integrali e dopo la dieta ricca in fibre da cereali integrali. Nessuna differenza significativa tra le due diete.



Discussione

I risultati ottenuti mostrano che le concentrazioni plasmatiche a digiuno di PCR non erano significativamente diverse dopo gli approcci nutrizionali confrontati, anche in presenza di differenze negli effetti sugli altri fattori di rischio cardiovascolare. Infatti, con la dieta ricca in carboidrati e fibre si è osservata riduzione della glicemia e dell'insulinemia postprandiale, del colesterolo LDL e dei livelli postprandiali di lipoproteine ricche in trigliceridi¹⁶; con la dieta arricchita in ω -3, tocoferolo, betaglucani e folati una riduzione della trigliceridemia totale, dei trigliceridi delle LDL e dei livelli di omocisteina¹⁷; e con la dieta ricca in fibre da cereali integrali una riduzione del colesterolo totale e delle LDL¹⁸.

Va innanzitutto considerato che gli approcci dietetici confrontati in questi tre studi, cioè un alto contenuto di acidi grassi monoinsaturi, acidi grassi ω -3, fibre alimentari, fibre da cereali integrali, alimenti a basso indice glicemico, betaglucani, folati e tocoferoli, hanno effetti favorevoli dimostrati o ipotizzati sul rischio cardiovascolare¹⁹⁻²². I risultati degli studi epidemiologici e clinici concordano nell'indicare che le strategie dietetiche utilizzate in questi studi – (1) l'aumento del consumo di legumi, frutta, verdura e cereali integrali, (2) la parziale sostituzione di acidi grassi saturi con quelli monoinsaturi e (3) l'aumento del consumo di acidi grassi polinsaturi ω -3 – sono in linea di massima approcci dietetici "salutari". Pertanto, ciò può contribuire a spiegare l'assenza di differenze negli effetti sulla PCR osservata nel confronto tra le diverse diete, di per sé salutari²³.

Un'altra considerazione importante è che i partecipanti agli studi avevano, già prima di intraprendere i vari interventi dietetici, valori di PCR non eccessivamente elevati. Non è escluso, pertanto, che un effetto benefico significativo sulla PCR possa evidenziarsi in individui con livelli più elevati di PCR, spesso presenti in pazienti diabetici e/o con sindrome metabolica¹¹. Inoltre, bisogna tenere conto che l'hs-PCR è soltanto uno dei marcatori dell'infiammazione, anche se è quello maggiormente utilizzato, e che si è dimostrato un predittore indipendente di futuri eventi cardiovascolari³⁻⁶.

L'assenza di differenze significative tra gli interventi dietetici

testati si è osservata anche nei livelli postprandiali di hs-PCR. A tale riguardo va considerato che un pasto ricco in acidi grassi monoinsaturi ha indotto una lieve ma significativa riduzione della hs-PCR a 3 e 6 ore dal pasto rispetto ai valori a digiuno. Questa riduzione acuta della PCR, in assenza di differenze croniche rispetto alla dieta relativamente ricca in carboidrati, ricca in fibre e a basso indice glicemico, merita ulteriori conferme e valutazioni, anche sulla base della riportata relazione tra grassi monoinsaturi della dieta e infiammazione²⁴.

In conclusione, sebbene studi epidemiologici e clinici concordino nell'indicare che le strategie dietetiche utilizzate in questi tre studi sono sicuramente efficaci nella prevenzione cardiovascolare, esse non hanno determinato modifiche sostanziali del livello di infiammazione sistemica valutato mediante hs-PCR. Pertanto, questi risultati suggeriscono che gli effetti positivi sul rischio cardiovascolare dei principi nutritivi studiati, in assenza di livelli molto elevati di hs-PCR, non siano mediati in modo sostanziale dagli effetti sul livello di infiammazione.

Fonti di finanziamento

Il lavoro è stato supportato in parte da fondi della Regione Campania (L.R. n. 5/2002) e della Barilla G & R F.Ili SpA, Parma.

Conflitto di interessi

Nessuno.

Bibliografia

1. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. *The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe*. Eur Heart J 1997;18:1231-48.
2. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH.

- Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men.* N Engl J Med 1997;336:973-9.
3. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. *Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women.* Circulation 1998;98:731-3.
 4. Koenig W, Sund M, Fröhlich M, Fischer HG, Löwel H, Döring A et al. *C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992.* Circulation 1999;99:237-42.
 5. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM et al. *Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study.* Stroke 2001;32:2575-9.
 6. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL. *Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association.* Circulation 2003;107:499-511.
 7. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A et al. *C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease.* N Engl J Med 2004;350:1387-97.
 8. Wilson PW, Nam BH, Pencina M, D'Agostino RB Sr, Benjamin EJ, O'Donnell CJ. *C-reactive protein and risk of cardiovascular disease in men and women from the Framingham Heart Study.* Arch Intern Med 2005;165:2473-8.
 9. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. *C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women.* Circulation 2003;107:391-7.
 10. Devaraj S, Singh U, Jialal I. *The evolving role of C-reactive protein in atherothrombosis.* Clin Chem 2009;55:229-38.
 11. Sharman MJ, Volek JS. *Weight loss leads to reductions in inflammatory biomarkers after a very-low-carbohydrate diet and a low-fat diet in overweight men.* Clin Sci (Lond) 2004;107:365-9.
 12. O'Keefe J, Bell D. *The postprandial hyperglycemia/hyperlipemia hypothesis: a hidden cardiovascular risk factor?* AJC 2007;100:899-904.
 13. Liu L, Zhao SP, Wen T, Zhou HN, Hu M, Li JX. *Postprandial hypertriglyceridemia associated with inflammatory response and procoagulant state after a high-fat meal in hypertensive patients.* Coron Artery Dis 2008;19:145-51.
 14. Ramírez A MM, Andreína Medina M, Querales CM, Millán BE. *Effect of a high glucose load on serum concentrations of C-reactive protein and alpha1-antitrypsin in obese women.* Nutr Hosp 2008;23:340-7.
 15. Alvarez JA, Higgins PB, Oster RA, Fernandez JR, Darnell BE, Gower BA. *Fasting and postprandial markers of inflammation in lean and overweight children.* Am J Clin Nutr 2009;89:1138-44.
 16. De Natale C, Annuzzi G, Bozzetto L, Mazzarella R, Riccardi G, Rivellese AA. *Effects of a plant based high carbohydrate-high fiber diet vs. high monounsaturated-low carbohydrate diet on postprandial lipids in type 2 diabetic patients.* Diabetes Care 2009;32:2168-73.
 17. Minerva V, De Natale C, Patti L, Mazzarella R, Ciano O, Maione S et al. *Effects of baked products enriched with ω -3 fatty acids, folates, beta-glucans and tocoferolo in patients with mild mixed hyperlipidemia.* Nutr Metab Cardiovasc Dis 2007;18:S16.
 18. Giacco R, Clemente G, Cipriano D, Luongo D, Viscovo D, Patti L et al. *Effects of the regular consumption of wholemeal wheat foods on cardiovascular risk factors in healthy people.* Nutr Metab Cardiovasc Dis 2009 Jun 5.
 19. Katan MB, Zock PL, Mensink RP. *Dietary oils, serum lipoproteins, and coronary heart disease.* Am J Clin Nutr 1995;61 (suppl. 6):1368S-73S.
 20. Sirtori CR, Crepaldi G, Manzato E, Mancini M, Rivellese A, Paoletti R et al. *One-year treatment with ethyl esters of ω -3 fatty acids in patients with hypertriglyceridemia and glucose intolerance: reduced triglyceridemia, total cholesterol and increased HDL-C without glycemic alterations.* Atherosclerosis 1998;137:419-27.
 21. Carr AC, Zhu BZ, Frei B. *Potential antiatherogenic mechanisms of ascorbate (vitamin C) and alpha-tocopherol (vitamin E).* Circ Res 2000;87:349-54.
 22. Wood P, Scott FW, Riedel KD, Wolynetz MS, Collins MW. *Effect of dose and modification of viscous properties of oat gum on plasma glucose and insulin following an oral glucose load.* Br J Nutr 1994;72:731-43.
 23. Rivellese AA. *Diet and cardiovascular disease: beyond cholesterol.* Nutr Metab Cardiovasc Dis 2005;15:395-8.
 24. Jiménez-Gómez Y, López-Miranda J, Blanco-Colio LM, Marín C, Pérez-Martínez P, Ruano J et al. *Olive oil and walnut breakfasts reduce the postprandial inflammatory response in mononuclear cells compared with a butter breakfast in healthy men.* Atherosclerosis 2009;204:e70-6.