

Acidi grassi polinsaturi omega 6 e riduzione del rischio cardiovascolare

Andrea Poli

Nutrition Foundation of Italy

L'importanza di concentrarsi più sulla *qualità* dei grassi assunti con la dieta che sulla *quantità totale* dei grassi stessi emerge con chiarezza dai più recenti studi sugli effetti dei differenti acidi grassi alimentari sulla salute umana, e in particolare sulla prevenzione del rischio cardiovascolare.

Fin dalla pubblicazione dei risultati del *Women Health Initiative* (di grande rilevanza concettuale perché il WHI stesso, finanziato dal NHLBI [*National Heart, Lung, and Blood Institute*] statunitense, era uno dei rari studi d'intervento randomizzato nel panorama degli studi nutrizionali), sappiamo infatti che la sola riduzione dell'apporto totale di grassi alimentari (sceso dal 35% delle calorie totali al 25% circa, nello studio citato), non si traduce in una riduzione degli eventi cardiovascolari nella popolazione trattata se non è associata a una modificazione della distribuzione dei consumi dei differenti acidi grassi.

Le evidenze che si vanno accumulando, a questo proposito, suggeriscono la necessità di porre l'attenzione soprattutto sulla riduzione degli acidi grassi *trans* di origine industriale, e di incrementare il consumo degli acidi grassi polinsaturi della serie omega-6; minore enfasi viene invece posta sulla restrizione dei grassi

saturi, mentre permane l'attenzione a un apporto adeguato di polinsaturi della serie omega 3. Le principali fonti alimentari di questi acidi grassi sono indicate nella Tabella I.

Si tratta di una situazione che si è modificata nel tempo, con l'accrescersi delle conoscenze in merito: e la Tabella II riassume, nell'opinione dello scrivente, la visione prevalente nella comunità scientifica sulla relazione tra grassi e malattie cardiovascolari circa 10 anni fa e al giorno d'oggi.

Tabella I.

Fonti principali dei vari acidi grassi alimentari.

Acidi grassi	Fonti alimentari
Saturi	Carni dei ruminanti, latte e latticini, burro
Monoinsaturi	Olio di oliva, carne di pollo
Pufa n-6	Oli di semi (mais, vinacciolo, girasole)
Pufa n-3	Pesce, olio di lino
Ac. grassi insaturi trans	Vecchie margarine dure in panetto

Tabella II.

Associazione tra il consumo dei vari grassi alimentari e il rischio CV: la visione della comunità scientifica nel 2000 e al giorno d'oggi.

	Associazione con il rischio CV: la visione del 2000	Associazione con il rischio CV: la visione del 2011
Grassi totali	++	=
Grassi saturi	++	+
Grassi insaturi <i>trans</i>	++	+++
Monoinsaturi	-	=
Polinsaturi omega 6	-	--
Polinsaturi omega 3	--	--

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

Una delle differenze di maggiore rilevanza pratica tra la visione prevalente attorno al 2000 e oggi riguarda il ruolo protettivo, sul rischio cardiovascolare, degli acidi grassi polinsaturi della serie omega 6. Questi acidi grassi (ed essenzialmente l'acido linoleico, il loro capostipite biochimico) hanno infatti avuto, negli ultimi decenni, alterne vicende, che hanno portato alcuni autori a proporre una revisione del loro ruolo in prevenzione cardiovascolare. I più recenti sviluppi della ricerca confermano invece come gli omega 6 siano di grande importanza in questo contesto, e suggeriscono che i loro consumi alimentari andrebbero aumentati nei Paesi (come il nostro) nei quali il loro apporto è inferiore alle raccomandazioni più moderne. Oggi sappiamo, in particolare, che gli apporti alimentari di omega 6 e omega 3 vanno valutati in termini assoluti, e non utilizzando rapporti (il cosiddetto "rapporto omega 3/omega 6") che, benché tuttora popolari, non hanno alcun solido supporto dagli studi di carattere epidemiologico. Obiettivo di questo Dossier è di analizzare e discutere il ruolo degli acidi grassi omega 6 in prevenzione cardiovascolare, sulla base delle osservazioni epidemiologiche e degli studi sperimentali oggi disponibili.

Biochimica e metabolismo

I polinsaturi della serie omega 6 sono essenziali per l'organismo umano, che non è in grado di sintetizzarli. Il capostipite della serie è l'acido linoleico, a 18 atomi di carbonio e con due doppi legami (notazione descrittiva: 18:2 n-6). Ne sono ricchi soprattutto alcuni oli vegetali,

come l'olio di mais, di vinacciolo, di girasole. Attraverso l'attività sequenziale di enzimi delle famiglie delle elongasi e delle desaturasi (delta 4 e delta 5), l'acido linoleico viene convertito nell'omega 6 a 20 atomi di carbonio (acido arachidonico, 20:4 n-6). Dati recenti mostrano tuttavia che tale conversione, in vivo, è poco efficiente, e che i livelli di acido arachidonico sono soggetti a una fine regolazione che prescinde largamente dall'apporto alimentare di acido linoleico.

Per un apporto di omega 6 totali inferiore al 2,5% delle calorie totali (e quindi a circa 5-6 g/die) compaiono segni di carenza, che riguardano soprattutto la pelle e gli annessi cutanei, e che rispondono favorevolmente alla supplementazione con gli omega 6 stessi.

Effetti sui livelli lipidici circolanti

Già dagli anni '60 è noto che gli acidi grassi polinsaturi omega 6, e in particolare l'acido linoleico, svolgono un chiaro effetto di riduzione della colesterolemia totale e LDL. Questo effetto, descritto in numerosi trial clinici condotti in condizioni controllate, è stato recentemente confermato in uno studio di confronto diretto, condotto nel nostro Paese, tra un olio di mais a elevato tenore di acido linoleico e un olio di oliva extravergine in soggetti con moderata ipercolesterolemia. Lo studio ha confermato come l'olio di mais riduca la colesterolemia LDL (-14% circa in questo studio) con un'efficacia circa doppia rispetto a quello dell'olio di oliva extravergine (-6% circa), che a sua volta non è

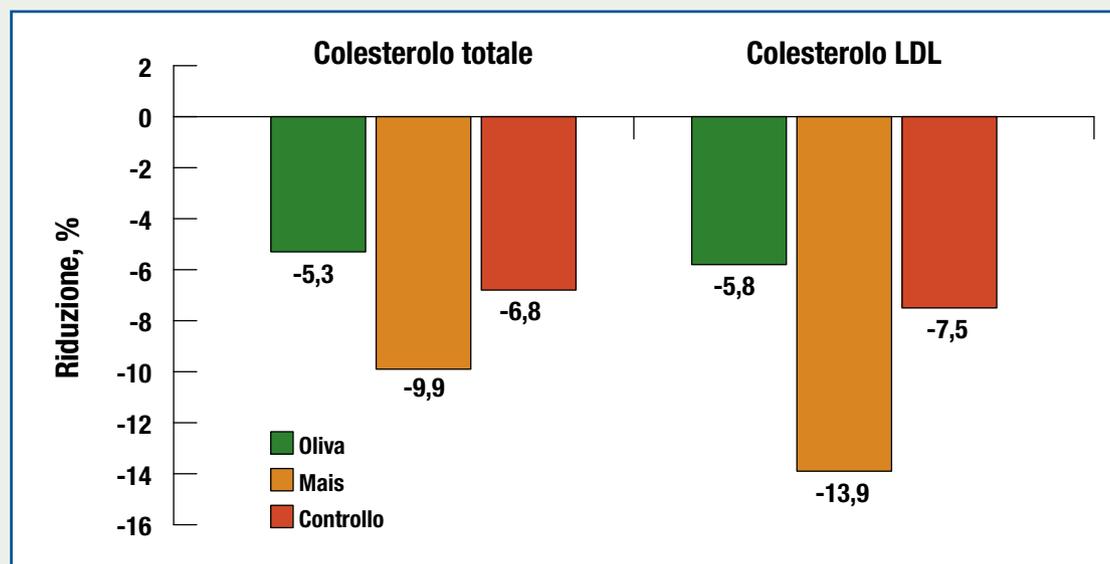


Figura 1.

Effetti dell'uso di differenti oli alimentari (olio di mais, olio di oliva extravergine, controllo "ad libitum") sulla colesterolemia totale ed LDL: uno studio randomizzato e controllato.

OMEGA 6

distinguibile da quello di una dieta a libera scelta dei grassi alimentari (Fig. 1) ².

Gli effetti dei vari acidi grassi sulla colesterolemia sono riassunti nell'equazione di Hegsted ³, sviluppata ormai circa 20 anni fa, che differenzia il ruolo degli acidi grassi saturi (i cui livelli di consumo correlano positivamente con la colesterolemia) da quello degli acidi grassi polinsaturi omega 6 (i cui consumi correlano invece negativamente con la colesterolemia stessa).

Successivamente, Mensink e Katan hanno analizzato gli effetti degli acidi grassi dietetici sulle frazioni lipoproteiche, e in particolare sulla colesterolemia LDL e HDL e sulla trigliceridemia ⁴. Questi studi indicano che, sostituiti isocaloricamente ai carboidrati, i polinsaturi omega 6 riducono la colesterolemia LDL, aumentano blandamente la colesterolemia HDL e riducono la trigliceridemia.

Rischio di patologie cardiovascolari

L'effetto protettivo dell'apporto alimentare di omega 6 nei riguardi del rischio di sviluppare patologie cardiovascolari emerge da numerosi studi epidemiologici di carattere osservazionale, condotti fino dagli anni '80; alcuni trial controllati di intervento hanno poi testato specificamente l'efficacia di alti livelli di consumo di acido linoleico in prevenzione cardiovascolare. Questi

trial hanno utilizzato prevalentemente l'olio di mais, che contiene alte percentuali di acido linoleico; alcuni di essi hanno impiegato altri oli vegetali pure ricchi in acido linoleico ma con un contenuto maggiore di alfa-linolenico.

In tutti i principali studi effettuati, la colesterolemia plasmatica si è ridotta del 10-15% circa nel gruppo trattato con quantità elevate di acido linoleico. Il risultato più importante di questi studi di intervento, tuttavia, è stato il calo di mortalità cardiovascolare osservato tra i soggetti trattati. In una recentissima metanalisi di 11 studi di sostituzione degli acidi grassi saturi con PUFA omega 6 o con altri nutrienti, la riduzione del rischio associata alla sostituzione del 5% di calorie da acidi grassi saturi con polinsaturi della serie omega 6 era dell'ordine del 30 e del 35%, rispettivamente, per la morte cardiovascolare e per gli eventi cardiovascolari non fatali ⁵. È da segnalare che in uno di questi studi, che ha prodotto effetti notevoli in termini di cardioprevenzione, l'olio di mais è stato utilizzato per aumentare l'introito di acido linoleico fino al 20% delle calorie totali senza osservare discernibili effetti sfavorevoli ⁶.

La correlazione tra consumo di polinsaturi totali o di acido linoleico e il rischio cardiovascolare, come si ricordava, era stata esaminata anche in numerosi studi osservazionali prospettici con ampia casistica. L'analisi più dettagliata condotta ad oggi è quella relativa alla coorte del *Nurses' Health Study*, nel quale circa 90.000

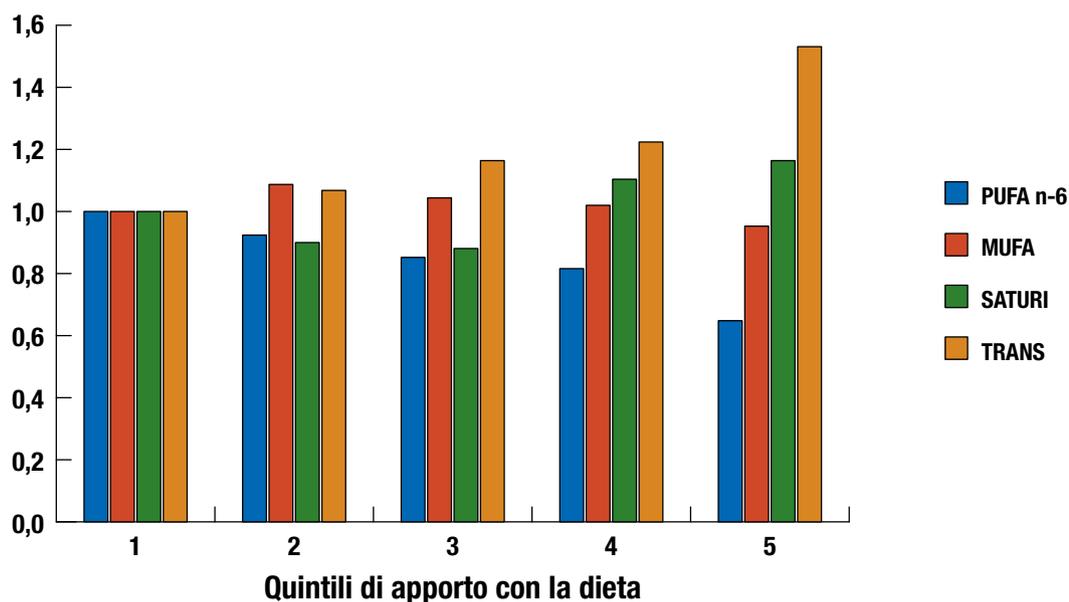


Figura 2.

Rischio relativo di malattia coronarica e quintili di consumo dei diversi acidi grassi alimentari nel *Nurses' Health Study* (da Hu et al., 1997, mod.) ⁷.

donne sono state seguite per 14 anni, durante i quali si sono registrate circa 1.000 morti per patologie cardiovascolari o ricoveri per infarto miocardico acuto⁷. I consumi alimentari delle donne arruolate sono stati valutati tramite l'uso di formulari validati che consideravano i vari tipi di grasso alimentare utilizzati. Lo studio ha dimostrato che al crescere del consumo di polinsaturi omega 6 si osservava una diminuzione del rischio cardiovascolare che, raffrontando il quinto al primo quintile di consumo, era stimabile nel 35% circa (Fig. 2). Analisi mirate condotte su questa amplissima coorte (costituita da oltre 80.000 donne seguite ormai da decenni) hanno documentato da un lato la correlazione lineare tra il contenuto in acido linoleico della dieta e la riduzione del rischio cardiovascolare (Fig. 3) e dall'altra l'assenza di effetti del rapporto omega 6/omega 3 sul rischio cardiovascolare stesso⁸.

In uno studio caso controllo, condotto negli USA su circa 780 soggetti con un pregresso infarto miocardico o con storia clinica di angioplastica o by-pass aorto-coronarico e su 780 soggetti di controllo, Block ha poi dimostrato che la concentrazione di acido linoleico nei globuli rossi dei soggetti colpiti da un evento coronari-

co era significativamente inferiore a quella osservata nei soggetti di controllo (14,8 vs. 16,6%, $p < 0,001$)⁹. Poiché questa metodica di valutazione diretta dei livelli degli acidi grassi non è influenzata dall'accuratezza delle informazioni alimentari raccolte dai pazienti, e nemmeno dalle eventuali differenze metaboliche tra i soggetti stessi (che possono portare, anche a parità di apporto alimentare, a differenti livelli plasmatici) questa conferma del ruolo protettivo dell'acido linoleico appare molto rilevante sul piano concettuale. Lo studio presenta tra l'altro molte coerenze interne che ne confermano la solidità formale: la concentrazione degli acidi grassi insaturi a conformazione *trans* (notoriamente aterogeni) era per esempio maggiore negli infartuati che nella popolazione di controllo.

Dati dello stesso tenore sono stati recentemente ottenuti in uno studio italiano (acidi grassi ematici nell'infarto miocardico, o AGE-IM), coordinato da *Nutrition Foundation of Italy*, e che ha coinvolto quattro unità di cura coronariche distribuite nel Paese (Cremona, Ancona, Napoli e Palermo). Nello studio, la cui struttura sperimentale era analoga a quella dello studio di Block, e che ha arruolato 106 pazienti con un primo infarto e 106

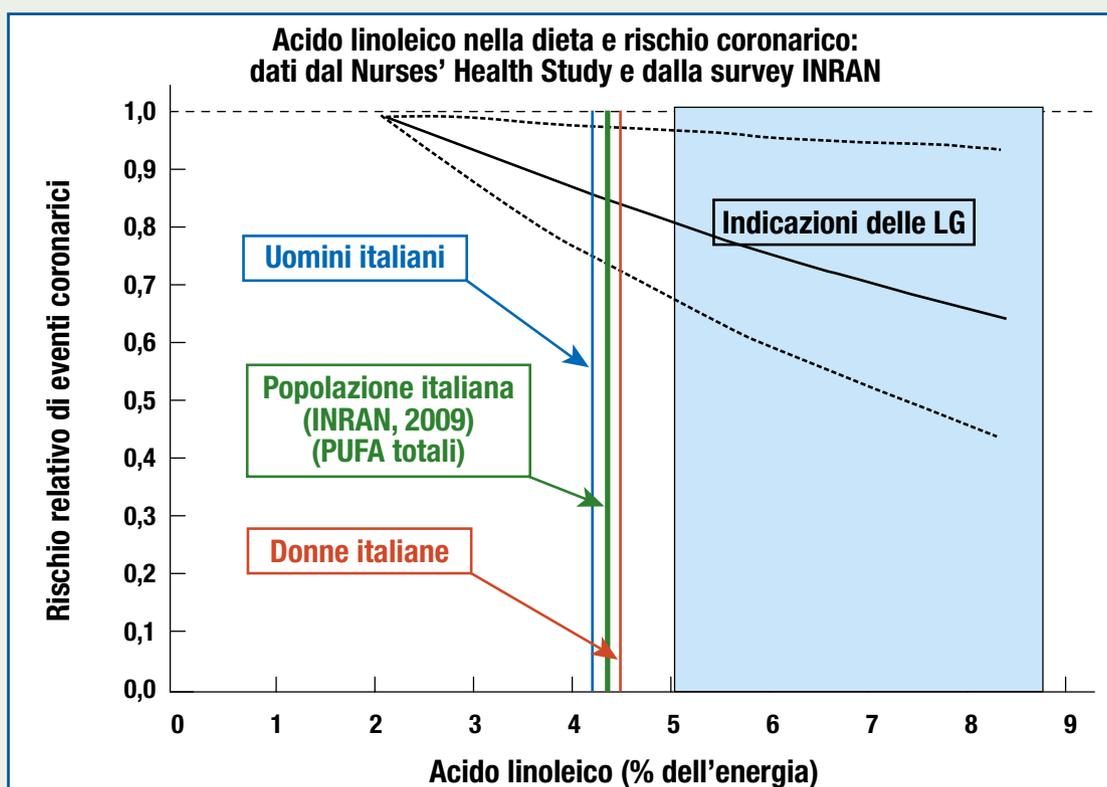


Figura 3.

Consumo di acido linoleico nel *Nurses' Health Study* (come quota delle calorie totali) e rischio relativo di malattia coronarica; raffronto con le indicazioni delle linee guida (in azzurro tenue) e con i dati di apporto di acido linoleico in Italia (da Hu et al., 1997; Harris et al., 2009; Sette et al., 2010; rielaborate e mod.)^{67 15}.

OMEGA 6

controlli, si è osservato che i pazienti con infarto (i casi) presentavano concentrazioni significativamente inferiori di acido linoleico, nel sangue intero, rispetto al gruppo di controllo. I livelli ematici degli omega 3 a lunga catena seguivano lo stesso andamento, mentre i saturi erano più rappresentati nel sangue dei casi che dei controlli¹⁰. Lo studio conferma quindi come anche in un Paese di tradizione mediterranea elevati livelli ematici di acido linoleico si associno a un minore rischio di infarto miocardico.

È interessante sottolineare che, anche nello studio AGE-IM, il rapporto omega 6/omega 3 dei soggetti con o senza storia di infarto miocardico non è statisticamente differente, confermando come questo parametro, nella realtà clinica, non giochi un ruolo rilevante.

Effetto su infiammazione, resistenza insulinica e rischio di sviluppare nel tempo un diabete di tipo 2

Considerazioni di natura statistico-matematica suggeriscono che l'associazione tra il consumo alimentare di acido linoleico e la riduzione del rischio di incorrere in eventi cardiovascolari possa essere più stretta di quanto si potrebbe calcolare semplicemente in base agli effetti dell'acido linoleico stesso sui livelli plasmatici del colesterolo LDL e HDL, permettendo di ipotizzare effetti di rilievo dell'acido linoleico su altre vie metaboliche.

Diversi dati sperimentali suggeriscono per esempio che gli acidi grassi della serie omega 6 esercitino in realtà effetti *antinfiammatori*, probabilmente mediati da vie di segnale che non coinvolgono l'enzima ciclossigenasi o lipossigenasi (COX o LOX). Sia gli omega 3 che gli omega 6, d'altra parte, inibiscono la produzione di fattori infiammatori da parte delle cellule endoteliali, attraverso complesse interazioni che hanno luogo a livello nucleare (fattore NFkB). Gli studi che hanno esaminato direttamente gli effetti del consumo di omega 6 sui fattori dell'infiammazione sono in realtà piuttosto pochi: in uno studio trasversale condotto su 859 uomini e donne, Pischon et al. hanno classificato gli individui in base al loro consumo di acidi grassi delle serie omega 6 e omega 3, esaminando poi le correlazioni con le concentrazioni plasmatiche dei recettori solubili del tumor necrosis factor (TNF)¹¹. I livelli circolanti più bassi di questi recettori si sono riscontrati tra gli individui con i più alti livelli di consumo di omega 3 e omega 6. Alti livelli di consumo di acidi grassi omega 6 non sembrano quindi aumentare le concentrazioni di alcuni importanti marker di infiammazione.

Studi di supplementazione condotti in condizioni controllate hanno poi dimostrato che un aumento del consumo di acidi grassi polinsaturi, soprattutto acido linoleico, ha

effetti benefici sulla resistenza insulinica: un dato confermato da studi prospettici di ampie dimensioni, che hanno osservato come il consumo alimentare di questo acido grasso correli inversamente con il rischio di sviluppare diabete di tipo II. Lo studio più dettagliato in questo senso è stato condotto da Salmeron et al., che, all'interno del già citato *Nurses' Health Study*, hanno valutato gli effetti del consumo di acido linoleico sull'incidenza di diabete di tipo II nel tempo¹². In questa analisi, le donne con il maggior consumo di acido linoleico hanno riportato un rischio di sviluppare diabete di tipo II del 20% inferiore a quelle che si posizionavano ai livelli di consumo più bassi.

Le indicazioni delle linee guida internazionali sul consumo di omega 6

Sulla base di questo complesso di informazioni, le linee guida di prevenzione cardiovascolare da tempo suggeriscono la sostituzione degli acidi grassi saturi con i polinsaturi omega 6 (suggerendone un apporto tra il 5 e il 10% delle calorie totali), per ottenere una riduzione della colesterolemia totale e LDL finalizzata al controllo del rischio cardiovascolare. Un tale approccio è confermato anche nel più recente documento pubblicato, le Linee Guida della Società Europea dell'Aterosclerosi¹³. La posizione più chiara sul tema, tuttavia, rimane quella espressa in un *advisory* dell'AHA (i contenuti principali di questo *advisory* sono riassunti nel Box 1), nel quale si insiste sul fatto che le evidenze disponibili non supportano l'opportunità di ridurre l'apporto di acido linoleico, ma piuttosto di aumentarne il consumo, almeno fino al 5-10% dell'energia totale, con obiettivi di prevenzione cardiovascolare⁶.

Vale al proposito la pena di ricordare che, secondo dati italiani raccolti in Toscana da Sofi et al., l'apporto medio è invece pari al 3% circa¹⁴, e ulteriormente inferiore nei soggetti di sesso maschile. Nell'ampio studio campionato condotto dall'INRAN sulla popolazione italiana negli anni attorno al 2005, e recentemente pubblicato, la percentuale di omega 6 totale nella dieta è leggermente maggiore, ma non supera il 4% (in media) in alcuna fascia della popolazione, e in particolare nei soggetti di età adulta e anziana, nei quali la prevenzione cardiovascolare ha intuitivamente maggiore rilevanza immediata¹⁵.

Conclusioni

Gli acidi grassi della serie omega 6, e in particolare il loro capostipite metabolico, l'acido linoleico, sono essenziali per la salute umana; numerosi dati di natura osservazionale e desunti da trial di intervento documentano inoltre

L'advisory sugli omega 6 dell'American Heart Association ⁶

Ricche evidenze di letteratura mostrano che un adeguato apporto alimentare di acidi grassi omega 6, in particolare di acido linoleico, è utile nella riduzione del rischio cardiovascolare. Obiettivo di questo *advisory* è una valutazione critica di tali evidenze, anche alla luce delle divergenze di posizione emerse negli ultimi anni, sull'argomento, all'interno della comunità scientifica.

Omega 6 e infiammazione: alcuni autori ritengono che gli omega 6 possano svolgere un ruolo pro-infiammatorio. In realtà, gli studi sull'uomo non identificano alcuna correlazione diretta tra il consumo alimentare o i livelli plasmatici di acido linoleico e delle principali citochine infiammatorie. Alcuni studi hanno rilevato in realtà una correlazione *inversa*, e quindi di significato anti-infiammatorio, tra omega 6 e citochine infiammatorie.

Omega 6 e stress ossidativo: alti livelli di omega 6 nelle LDL potrebbero teoricamente aumentarne la suscettibilità all'ossidazione, svolgendo quindi un'azione proaterogena, specie in assenza di adeguati livelli di antiossidanti. Per livelli di apporto dietetico di omega 6 compresi tra il 5 e il 15%, tuttavia, non vi è evidenza che simili fenomeni abbiano luogo nell'uomo.

Omega 6 e fattori di rischio della malattia coronarica: gli omega 6 sono gli acidi grassi con il migliore effetto sul profilo lipidico, che è a sua volta fortemente correlato al rischio cardiovascolare. La sostituzione dell'1% delle calorie da saturi con omega 6 si associa a una riduzione della colesterolemia totale e LDL dell'1% circa e a un miglioramento del rapporto LDL/HDL. Alti apporti di acido linoleico si assocerebbero anche a una migliore sensibilità insulinica, e a ridotti valori pressori.

Omega 6 e rischio cardiovascolare: gli studi caso-controllo suggeriscono che i soggetti con storia di infarto miocardico abbiano un minore apporto dietetico, e minori livelli plasmatici, di omega 6 rispetto alla popolazione di controllo. Negli studi prospettici di coorte apporti dietetici elevati di omega 6, o elevati livelli plasmatici di questi acidi grassi, si associano a una riduzione del rischio di infarto miocardico. Nello studio delle infermiere statunitensi, le donne con apporto di acido linoleico pari al 7% delle calorie avevano un rischio di infarto inferiore del 25% rispetto alle donne con apporto pari al 2,8% circa. L'apporto dietetico, o i livelli plasmatici o tissutali di acido linoleico non correlano invece con il rischio di ictus cerebrale (ischemico o emorragico) o di cancro.

Gli studi di intervento controllati che hanno esaminato la relazione tra omega 6 e rischio cardiovascolare sono relativamente piccoli e di ridotto potere statistico; in alcuni di essi, inoltre, la presenza di omega 3 nel prodotto somministrato al gruppo di trattamento attivo complica l'analisi dei risultati ottenuti. Una metanalisi di questi studi, tuttavia, ha mostrato l'esistenza di un significativo effetto protettivo nei riguardi degli eventi coronarici nel braccio trattato con omega 6.

Apporti alimentari raccomandati di omega 6: l'apporto dietetico di omega 6 dovrebbe essere nell'ordine del 5-10% delle calorie totali giornaliere. Il limite superiore (10%) di tale intervallo va tuttavia considerato orientativo, poiché esistono studi nei quali l'apporto di acido linoleico raggiunge il 20% dell'apporto calorico nell'uomo senza mostrare alcun effetto sfavorevole.

Conclusioni: il panel ritiene che un aumento dell'apporto alimentare di omega 6, in particolare di acido linoleico, almeno fino al 5-10% delle calorie, nell'ambito di una dieta a basso tenore di grassi saturi, possa svolgere un effetto protettivo nei confronti del rischio coronarico. Una riduzione dell'apporto di tali acidi grassi dagli attuali livelli di consumo peggiorerebbe invece, probabilmente, il rischio coronarico della popolazione.

OMEGA 6

che i loro consumi alimentari si riflettono favorevolmente sulla riduzione del rischio cardiovascolare.

Le più recenti linee guida internazionali, sulla base di tali evidenze, suggeriscono che gli omega 6 debbano rappresentare tra il 5 e il 10% delle calorie totali assunte quotidianamente con la dieta. Poiché i livelli medi di consumo di omega 6 nel nostro Paese sono al di sotto del limite inferiore di tale range, è ragionevole concludere che un aumento del consumo di questi acidi grassi avrebbe effetti favorevoli sul rischio cardiovascolare della popolazione italiana. Probabilmente deleteria, come conclude esplicitamente l'*advisory* dell'*American Heart Association* citato in questo Dossier ⁶, sarebbe invece la riduzione dei loro consumi, promossa da alcuni autori per "migliorare", dal punto di vista matematico, il rapporto con gli acidi grassi omega 3, che non appare basato su solide evidenze sperimentali.

È quindi ragionevole concludere che un adeguato apporto di acido linoleico è di grande importanza in prevenzione cardiovascolare, e che tale obiettivo va perseguito anche nella cultura mediterranea, considerando tra le fonti di grassi alimentari anche gli oli ricchi di polinsaturi omega 6 come il mais, specie nei soggetti a elevato rischio cardiovascolare ¹⁶.

Bibliografia

- ¹ Simopoulos AP. *The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases*. *Exp Biol Med* (Maywood) 2008;233:674-88.
- ² Cicero AFG, D'Addato S, Fiorito A, et al. *Plasma lipid effects of corn oil and extra-virgin olive oil in hypercholesterolaemic subjects: a randomised, controlled trial*. *Mediterr J Nutr Metab* 2009;1:187-92.
- ³ Hegsted DM. *Serum-cholesterol response to dietary cholesterol: a re-evaluation*. *Am J Clin Nutr* 1986;44:299-305.
- ⁴ Mensink RP, Zock PL, Kester AD, et al. *Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials*. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1146-55.
- ⁵ Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL, et al. *Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies*. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1425-32.
- ⁶ 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;119:902-7.
- ⁷ Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, et al. *Dietary fat intake and the risk of CHD in women*. *N Engl J Med* 1997;337:1491-9.
- ⁸ 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;287:1815-21.
- ⁹ Block RC, Harris WS, Reid KJ, et al. *Omega-6 and trans fatty acids in blood cell membranes: a risk factor for acute coronary syndromes?* *Am Heart J* 2008;156:1117-23.
- ¹⁰ Marangoni F, Poli A, Tragni E, et al. *The AGE-IM study, 2011*. Submitted.
- ¹¹ Pischon T, Hankinson SE, Hotamisligil GS, et al. *Habitual dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids in relation to inflammatory markers among US men and women*. *Circulation* 2003;108:155-60.
- ¹² Salmeron J, Hu FB, Manson JE, et al. *Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women*. *Am J Clin Nutr* 2001;73:1019-26.
- ¹³ Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. *ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS)*. *Atherosclerosis* 2011;217:3-46.
- ¹⁴ Sofi F, Gori AM, Marcucci R, et al. *Adherence to a healthful life attenuates lipid parameters among a healthy Italian population*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17:642-8.
- ¹⁵ Sette S, Le Donne C, Piccinelli R, et al. on Behalf of the INRAN-SCAI 2005-06 Study Group. *The third Italian National Food Consumption Survey, INRAN-SCAI 2005-06 - Part 1: Nutrient intakes in Italy*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010 Jul 29. [Epub ahead of print]
- ¹⁶ Kromhout D, Geleijnse JM, Menotti A, et al. *The confusion about dietary fatty acids recommendations for CHD prevention*. *Br J Nutr* 2011;106:627-32.