

**ALIMENTAZIONE
PREVENZIONE
& BENESSERE**

A P & B

**AGGIORNAMENTO
SUL RAPPORTO
TRA CAFFÈ E SALUTE**



NUTRITION FOUNDATION
OF ITALY

www.pacinimedicina.it

8
anno VII
2020

8
anno VII 2020

ALIMENTAZIONE PREVENZIONE & BENESSERE

Direttore Scientifico
Franca Marangoni

Direttore Responsabile
Patrizia Alma Pacini

© Copyright by
Nutrition Foundation of Italy

Coordinamento redazionale
Alessandra Della Mura

Redazione
NFI - Nutrition Foundation of Italy
Viale Tunisia 38 - 20124 Milano
Tel. 02 76006271 - 02 83417795
Fax 02 76003514
info@nutrition-foundation.it

Grafica
Pacini Editore Srl
Via Gherardesca 1 - 56121 Pisa
Tel. 050 313011 - Fax 050 3130300
info@pacinieditore.it - www.pacinimedicina.it

ISSN 2531-3908 (online)

Edizione digitale ottobre 2020

Periodico mensile - Testata iscritta presso il Registro pubblico degli Operatori della Comunicazione (Pacini Editore Srl, iscrizione n. 6269 del 29/08/2001)

IN QUESTO NUMERO:

3 L'EDITORIALE
di Franca Marangoni

4 IL TEMA
a cura di Cecilia Ranza

Caffè, caffeina e salute:
le conclusioni di una nuova
revisione della letteratura

13 L'INTERVISTA ALL'ESPERTO
di Fabio Fioravanti

La supplementazione di vitamina D
di fronte ai nuovi scenari di salute:
il punto di vista degli endocrinologi
Risponde Anna Maria Formenti

18 LA SCHEDA
Le mandorle



OPEN ACCESS

La rivista è open access e divulgata sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). Il fascicolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Qualità della materia prima, tempi e modi della macinatura, durata dell'erogazione della bevanda, aroma, persistenza della crema: sono questi i parametri principali che consentono di individuare il vero caffè espresso italiano (ripresi nella proposta di disciplinare allegata alla richiesta di inclusione tra i patrimoni immateriali dall'Unesco), che riflettono l'attenzione e l'interesse per una bevanda che fa ormai parte della nostra tradizione. Ma l'espresso diffuso in Italia è solo una delle numerose versioni che vengono consumate quotidianamente in tutto il mondo, diverse per tecniche di preparazione e modalità di consumo, ma accomunate (perlomeno dal punto di vista qualitativo) dal contenuto di componenti specifici biologicamente attivi.

Proprio su questi (caffeina, ma anche polifenoli) e sulla relazione tra assunzione di caffè e salute si focalizza la revisione della letteratura all'origine del Tema di questo numero di AP&B, che ci

conferma come la degustazione della bevanda più amata dagli Italiani possa rappresentare, oltre che un piacere, una "buona" abitudine.

Nell'Intervista invece Andrea Giustina e Anna Maria Formenti, della Divisione di Endocrinologia dell'IRCCS San Raffaele e Università Vita-Salute San Raffaele, rispondendo alle domande di Fabio Fioravanti sintetizzano i contenuti di un recente documento di consenso internazionale, che hanno sottoscritto come coautori, sulla vitamina D. Facendo il punto sugli aspetti cruciali e tuttora controversi: dal dosaggio alla diagnosi di insufficienza e carenza, fino alle implicazioni di carattere clinico; senza dimenticare, naturalmente il ruolo nutrizionale.

Buona lettura!

Franca Marangoni
Direttore Scientifico AP&B

Caffè, caffeina e salute: le conclusioni di una nuova positivi del consumo moderato

a cura di Cecilia Ranza

Conferme e novità sul rapporto tra consumo di caffè (e assunzione di caffeina), benessere e salute emergono dall'aggiornamento da poco pubblicato sul *New England Journal of Medicine* a firma di Rob van Dam, Frank Hu e Walter Willett (Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston). Dettagliato e puntuale, l'articolo rappresenta una revisione completa dei dati di letteratura a tutto il 2019, di cui AP&B ha deciso di riportare e commentare gli elementi salienti.

Le evidenze sugli effetti positivi di un consumo moderato e regolare di caffè si sono consolidate in anni recenti, dopo decenni in cui il caffè è stato considerato una bevanda esclusivamente voluttuaria, il cui apporto andava limitato per i possibili effetti negativi sulla salute del suo componente principale, la caffeina. La ricerca ha però dimostrato l'inconsistenza di questa indicazione di carattere generale, se non per gruppi di popolazione molto ben definiti, per esempio bambini e adolescenti, e suggerito di

definire livelli di consumo per altri, come le donne in gravidanza e allattamento.

Metabolismo della caffeina e suoi effetti fisiologici

Nella prefazione, gli autori ricordano un altro aspetto non marginale, e cioè **la presenza, nel caffè, di centinaia di altri componenti fitochimici bioattivi, che includono i polifenoli come l'acido clorogenico e i lignani, l'alcaloide trigonellina, le melanoidine che si sviluppano durante la tostatura, oltre a quantità modeste di magnesio, potassio e vitamina B₃ (niacina).**

Questi componenti, infatti, possono ridurre lo stress ossidativo, migliorare il microbiota intestinale, modulare il metabolismo glicolipidico. Tuttavia, gli stessi autori segnalano che la bevanda caffè, se viene preparata senza filtrazione, veicola anche il diterpene cafestolo, che è in grado di aumentare la colesterolemia.

Se è quindi vero che gli effetti complessivi del caffè non possono essere attri-

“ **Consumi giornalieri fino a 400 mg di caffeina (5 tazzine) multiorgano e a riduzione della mortalità totale** ”

buiti alla sola caffeina è però altrettanto vero che proprio questa metilxantina è il composto prevalente, il più noto e il più studiato.

Questi gli elementi più rilevanti relativi ad assorbimento e metabolismo della caffeina ripercorsi dalla review di van Dam, Hu e Willett:

- Occorrono 45 minuti a un organismo adulto e sano per completare l'assorbimento della caffeina. Il picco ematico si raggiunge tra 15 minuti e 2 ore.
- La barriera ematoencefalica non ostacola l'assorbimento della caffeina, permettendole di raggiungere il cervello; nel fegato il metabolismo è operato dagli enzimi del citocromo P-450.
- **Negli adulti sani l'emivita della caffeina (tempo di dimezzamento della concentrazione ematica) va da 2,5 a 4,5 ore**, con ampie variazioni da persona a persona, che dipendono dall'assetto genetico individuale (in parte ereditario) che controlla gli enzimi coinvolti nel suo metabolismo.
- Questo è probabilmente il motivo per cui **alcuni soggetti limitano spontaneamente il consumo di caffècaffeinato**: infatti il loro assetto genetico fa sì che le concentrazioni di caffeina nel sangue si mantengano elevate a lungo, anche a fronte di una ridotta assunzione della bevanda, con possibile insorgenza di disturbi fastidiosi (insonnia, palpitazioni ecc.).
- L'emivita della caffeina alla nascita è di 80 ore e si assesta verso i livelli che saranno caratteristici della persona soltanto con la piena maturazione dei sistemi enzimatici. Anche **in gravidanza, soprattutto**

nel terzo trimestre, l'emivita della caffeina è prolungata, fino a 15 ore.

- Ancora: **il metabolismo della caffeina viene accelerato dal fumo** (che ne riduce l'emivita fino al 50%), mentre **i contraccettivi ormonali hanno effetto opposto**, fino al raddoppio del tempo di dimezzamento.
- L'interazione tra consumo di caffè con caffeina e farmaci si estende agli **antibiotici chinolonici, ai broncodilatatori, agli antidepressivi, ai farmaci cardiovascolari**: tutti rallentano il metabolismo della caffeina, probabilmente perché utilizzano lo stesso gruppo di enzimi.

Contenuti di caffeina secondo la bevanda

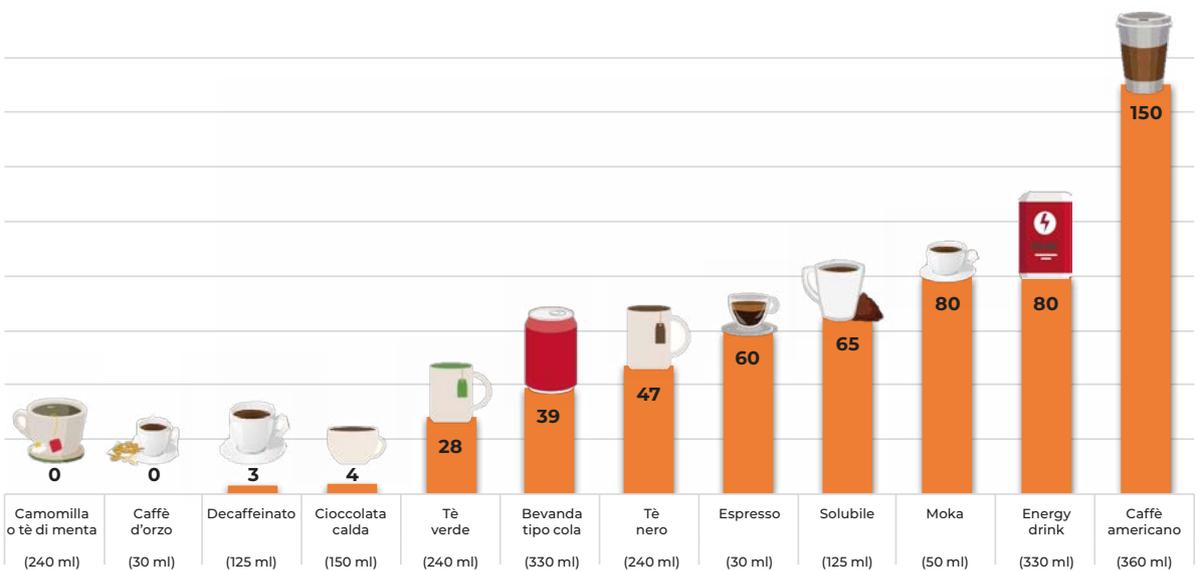
Gli apporti di caffeina variano secondo le abitudini di ciascun Paese, in base al tipo di preparazione, alla materia prima e, nel caso di bevande industriali, tra i diversi marchi (Figura).

In Italia, le modalità principali di assunzione della caffeina con il caffè sono la tazzina preparata con la moka (circa 50 ml) o l'espresso (circa 30 ml); chi preferisce il caffè americano (caffè percolato con filtro) ne consuma in genere una tazza da 125 ml (negli USA la quantità media per singola assunzione è però almeno doppia).

Nel caso delle bevande a base di cola, il contenuto di caffeina in Italia è riferito a una lattina da 330 ml; il panorama delle cosiddette bevande energizzanti è invece molto più vasto, e comprende lattine da 60 ml a circa 500 ml, con contenuti di caffeina di conseguenza variabili.

Quanto alle altre bevande che conten-

Contenuto medio di caffeina (mg) in vari tipi di caffè e altre bevande



Contenuto medio di caffeina in vari tipi di caffè e altre bevande (Modif. da van Dam et al., 2020 e www.coffeeandhealth.org).

gono caffeina, come il tè o la cioccolata, ci si riferisce in genere a una tazza da 150 ml. Gli infusi di erbe (come la camomilla, menzionata nella Figura) sono invece a torto ritenuti da alcuni veicoli di caffeina.

Effetti sulla funzione cognitiva e sul dolore

Dal punto di vista della struttura chimica, la caffeina è simile all'adenosina, molecola fisiologicamente presente nell'organismo, con funzioni di primo piano, tra cui la neurotrasmissione, la regolazione del ciclo sonno-veglia, della vasodilatazione arteriosa e della frequenza cardiaca, o più semplicemente strutturali (la sintesi di DNA e RNA).

La caffeina limita l'attività dell'adenosina legandosi ai recettori dell'adenosina stessa, e promuovendo quindi effetti opposti. Un esempio su tutti: ba-

stano già 40 mg di caffeina (meno della dose contenuta in una tazzina di moka, 60 mg e la metà di un espresso) per ridurre il senso di fatica, aumentare la vigilanza e migliorare i tempi di reazione. Tutte conseguenze dell'attenuazione degli effetti dell'adenosina che invece, segnalando l'accumulo di stanchezza psicofisica nell'arco della giornata, predispongono il cervello e l'organismo al riposo notturno.

Questi effetti sono più evidenti nei consumatori non abituali di caffè, o nelle persone che hanno sospeso l'assunzione di caffè per brevi periodi. Lo stimolo alla vigilanza è ben noto ai piloti intercontinentali, a chi affronta lunghi turni di guida, o a chi è legato alla ripetitività dei gesti alla catena di montaggio. Attenzione però: **l'assunzione di caffeina, anche alle dosi massime (400 mg/**

die in occasioni frazionate) indicate come tollerabili dagli organismi internazionali (EFSA compresa) non può mai compensare l'alterazione della prontezza di riflessi e della cognitivtà indotte dalla deprivazione di sonno prolungata o ripetuta.

È interessante osservare che esistono soggetti portatori di varianti strutturali del recettore dell'adenosina, che sono di fatto insensibili all'azione della caffeina: la caffeina stessa non riesce infatti a legarsi efficacemente a questi recettori a struttura modificata, e non limita quindi l'azione dell'adenosina (che invece si lega comunque a questi recettori "modificati"). Sono soprattutto i portatori di queste varianti recettoriali ad essere caratterizzati da risposte alla caffeina altrimenti difficili da comprendere ("bevo un caffè prima di andare a dormire perché mi concilia il sonno").

Altrettanto studiato è l'effetto analgesico additivo dell'aggiunta di caffeina agli antidolorifici: secondo una revisione di 19 studi, **con una dose equivalente a 100-130 mg di caffeina aumenta la percentuale di soggetti che risponde a un antidolorifico.**

Le ricadute su sonno, ansia e idratazione

Come già accennato, l'effetto antagonista della caffeina rispetto all'adenosina è alla base dell'allungamento dei tempi di addormentamento e della ridotta qualità del sonno, che si possono manifestare in risposta all'assunzione di caffeina dal tardo pomeriggio in poi.

Per i motivi già esposti, l'entità di tali effetti dipende non solo dalla quantità di caffeina assunta, ma anche dalla capacità individuale di metabolizzare la caffeina stessa.

Alte dosi di caffeina assunte in un'unica occasione (più di 200 mg) o nell'arco della giornata (più di 400 mg) possono scatenare episodi ansiosi, più marcati nei soggetti maggiormente sensibili, o con disturbi d'ansia pregressi.

Le ricadute sull'idratazione sono evidenti per livelli elevati di assunzione di caffeina (oltre i 400 mg giornalieri), con una certa stimolazione della diuresi. **Nei consumatori abituali di caffè a dosi moderate, invece, lo stato di idratazione non viene alterato.**

I consumatori abituali di caffè con caffeina devono d'altro canto sapere che **l'abbandono improvviso della tazzina (o anche semplicemente un bruscolo del consumo, come capita per esempio talora nel fine settimana a persone che nei giorni lavorativi ne consumano invece quantità elevate) può indurre fenomeni di astinenza tipici.** Cefalea, senso di affaticamento, tempi di reazione meno pronti, umore depresso possono durare 1-2 giorni (in alcuni casi fino a 9 giorni), ma sono evitabili riducendo con gradualità il consumo della bevanda.

Modalità di consumo e tossicità della caffeina

Livelli di assunzione di caffeina pari a 1,2 g e oltre sono definiti dosi tossiche. Quantitativi comprese tra i 9 e

Caffeina e gravidanza

EFSA, l'Autorità europea di controllo della sicurezza alimentare, ha stabilito che l'assunzione di caffeina in gravidanza non debba superare i 200 mg quotidiani. Infatti, gli studi prospettici (in la popolazione allo studio è stata seguita nel tempo, per monitorare l'evoluzione dello stato di salute) hanno dimostrato che la caffeina ad alte dosi ridurrebbe il peso del feto e aumenterebbe il rischio di aborto. Le ricadute negative della caffeina sul feto sono dose-dipendenti.

La caffeina (assunta con il caffè o con il tè) infatti attraversa la placenta e viene metabolizzata molto lentamente non solo dal feto, ma anche dalla madre; stimolando un aumento delle catecolamine (adrenalina in primis) circolanti, la caffeina indurrebbe vasocostrizione di utero e placenta, con conseguente ipossia fetale.

Va peraltro ricordato che, secondo l'interpretazione di alcuni autori, questo dato potrebbe essere un tipico esempio della cosiddetta "causalità inversa": le donne con bassa sintesi di progesterone (l'ormone che rappresenta il naturale "protettore" della gravidanza) soffrirebbero in misura minore di nausea e vomito durante la gravidanza stessa, e tenderebbero quindi a consumare maggiori quantità di caffè, il cui aroma darebbe invece particolarmente fastidio alle donne che producono normali quantità di questo ormone. Il consumo di caffè si limiterebbe quindi a segnalare indirettamente una minore produzione di progesterone: che sarebbe la vera causa dell'aumentato rischio di aborto o di parto prematuro osservato tra le donne che ne continuano il consumo durante la gestazione.

i 14 g, pari cioè a circa 150 tazzine di espresso, possono risultare addirittura fatali.

Ecco perché la comunità scientifica segnala la necessità di **non sottovalutare situazioni di potenziale rischio, come l'assunzione episodica, eccessiva e non controllata di energy drink.**

Nel caso di queste bevande, infatti, è ancor più importante leggere le etichette e limitare l'assunzione di caffeina a meno di 200 mg per singola occasione di consumo, senza superare i già citati 400 mg al giorno.

L'assunzione contemporanea di energy drink e bevande alcoliche, spesso utilizzata per attenuare gli effetti dell'alcol (per esempio se si intende guidare un'autovettura dopo avere bevuto) o

durante l'esercizio fisico strenuo, può essere particolarmente rischiosa soprattutto per gli adolescenti, che sono metabolicamente più vulnerabili e per i quali è più difficile individuare e affrontare situazioni di potenziale pericolo.

Il rapporto tra caffeina e salute cardiovascolare

Il rapporto tra caffeina e salute cardiovascolare è stato senz'altro il più dibattuto e quello su cui la ricerca si è impegnata di più, arrivando a modificare completamente convinzioni che, nel tempo, hanno perso consistenza. Le conoscenze attuali relativi ai diversi ambiti della salute cardiovascolare sono ben sintetizzate nella review dei ricercatori di Harvard.

- **Pressione arteriosa.** Un aumento

modesto ma significativo della pressione sistodiastolica si nota, nel breve termine, nelle persone che non consumano abitualmente caffè. **Nell'arco di una settimana, la maggior parte dei soggetti sviluppa però una completa tolleranza alla caffeina**, alla quale concorrono probabilmente anche le componenti minoritarie della bevanda, prime tra tutte i polifenoli, come l'acido clorogenico. Va sottolineato infatti che l'assunzione di caffè non è associata al rischio di ipertensione; inoltre e che il caffè non modifica il profilo pressorio dei soggetti ipertesi.

- **Lipidemia.** Il caffè contiene cafestolo, molecola dotata di proprietà ipercolesterolemizzante, che **non è tuttavia presente nelle preparazioni ottenute mediante filtrazione o impiegando un percolatore o nel caffè istantaneo.** Il **cafestolo** è mediamente rilevabile nel caffè espresso e preparato con la moka ed **è contenuto in massima concentrazione nel caffè ottenuto tramite bollitura o infusione della polvere**, o con una caffettiera a stantuffo.
- **Fibrillazione atriale, coronaropatia, ictus.** Nessuno studio condotto su popolazioni che assumevano fino a 6 tazze di caffècaffeinato al giorno (in questo caso si intendono tazze di caffè americano, ottenuto tramite filtrazione, con una concentrazione di caffeina, in base al volume della bevanda, superiore a quella dell'espresso) ha rilevato associazioni con un aumento del rischio di fibrillazione atriale, coronaropatia o ictus, neppure in soggetti con una storia

di ipertensione, diabete o malattia cardiovascolare.

In realtà, è emersa **un'associazione inversa e protettiva tra consumo di caffè con caffeina (3-5 tazze al giorno) e coronaropatia, ictus e mortalità per cause cardiovascolari.**

Il consumo saltuario di caffè con caffeina va invece scoraggiato nelle persone ad alto rischio di infarto, nelle quali risulterebbe associato ad un aumento del rischio di eventi.

Diabete, salute epatica e rischio oncologico

Un rapporto favorevole, e indipendente dalla presenza di caffeina è stato messo in luce anche tra consumo di caffè e rischio di diabete. Altrettanto positivo è l'impatto che il caffè (con caffeina) ha dimostrato di esercitare sul fegato. Infine, la ricerca ha definitivamente allontanato i timori di un aumento del rischio oncologico, evidenziando invece una protezione diffusa in più sedi.

- **Controllo del peso, resistenza insulinica e diabete di tipo 2.** La caffeina può migliorare il bilancio energetico, attraverso una riduzione del senso di fame, un aumento del metabolismo basale e della termogenesi indotta dal cibo. Tale effetto è tuttavia modesto. Inoltre, chi assume caffeina aggiungendo zucchero a caffè e tè, o consumando soft drink zuccherati, ottiene l'effetto opposto. In acuto la caffeina riduce la sensibilità all'insulina (15% in meno dopo assunzione di 3 mg/kg di peso); un effetto che non si rileva tuttavia per assunzioni abituali.

La review conferma infatti, all'opposto, una progressiva riduzione del rischio di diabete di tipo 2 in corrispondenza di livelli di consumo crescenti di caffè, anche decaffeinato.

Nel loro complesso, quindi, questi dati sostengono l'ipotesi che componenti minori del caffè possano esercitare importanti effetti benefici sul metabolismo glucidico, probabilmente a livello epatico.

- **Salute epatica e rischio oncologico.**

La protezione offerta dal consumo di caffè alla salute epatica ha più di una sfaccettatura. **La caffeina** per esempio, antagonizzando gli effetti dell'adenosina, **riduce il rimodellamento dell'organo mediato dalla produzione di collagene e la fibrinogenesi**, concorrendo così alla prevenzione di fibrosi e cirrosi. Questi effetti si sono evidenziati **anche in soggetti con epatite C.**

Inoltre, **l'apporto di polifenoli potrebbe proteggere dallo sviluppo di steatosi** riducendo lo stress ossidativo e migliorando l'omeostasi del tessuto grasso.

Dal punto di vista del rischio oncologico (e di mortalità per tumori), c'è ormai una forte e ampia concordanza di dati a dimostrare l'assenza di correlazioni con **il consumo di caffè e caffeina.** Anzi. Il consumo di caffè si associa a una lieve (anche se significativa) **riduzione del rischio di melanoma, di tumori cutanei diversi dal melanoma, di carcinoma mammario e di tumore prostatico.**

Più evidente è l'effetto protettivo nei confronti del rischio di carcinoma dell'endometrio (da parte del caffè con o senza caffeina), di carcinoma

epatocellulare e biliare (soprattutto per il caffè con caffeina).

Esula invece dalla composizione del caffè l'osservazione, ben nota, di una correlazione diretta tra l'assunzione della bevanda ad alta temperatura e l'aumento del rischio di tumori del cavo orofaringeo e dell'esofago.

I dati su colelitiasi, urolitiasi e patologie neurologiche

- **Colelitiasi e urolitiasi.** Il consumo di **caffè con caffeina è associato a una riduzione del rischio di colelitiasi**, probabilmente perché inibisce il riassorbimento della bile, aumenta la secrezione di colecistochinina e stimola la contrazione della colecisti.

Il caffè, con o senza caffeina, ha dimostrato di ridurre anche il rischio di urolitiasi (la calcolosi renale), forse per il blando effetto di aumento della diuresi.

- **Patologie neurologiche.** Le ricerche condotte su vari gruppi di popolazione concordano nel mostrare una **forte associazione protettiva tra il consumo di caffè decaffeinato e il rischio di malattia di Parkinson.** Un'associazione inversa è emersa, anche tra il consumo di caffè con caffeina e il rischio di depressione, o ideazione suicida, ma non per dosi troppo elevate.

Secondo i dati più recenti, infine, il consumo di caffè non avrebbe alcun rapporto (positivo o negativo) con il rischio di Alzheimer, nonostante alcune precedenti osservazioni, da cui sembrava emergere un'associazione inversa con il rischio di qualunque decadimento cognitivo, ma soltanto per consumi limitati (1-2 tazze al giorno). ■

Caffeina e mortalità per tutte le cause

Se moderato e abituale, il consumo di caffè (con o senza caffeina) si dimostra, in tutto il mondo, un'abitudine scevra di rischi.

Nell'intervallo compreso tra 2 e 5 tazze (si ricorda che il dato è riferito alle quantità medie di caffè tipo americano), il consumo abituale di caffè si associa a una riduzione del rischio di mortalità per tutte le cause. Nelle persone che consumano più di 5 tazze di caffè al giorno, tale rischio risulta simile a quello che si registra in chi non consuma caffè.

Ancora: l'associazione inversa tra assunzione di caffè e rischio di mortalità per tutte le cause non si modifica in relazione alla diversa velocità di metabolizzazione della caffeina delle persone: confermando che non è la caffeina stessa a svolgere il ruolo principale al proposito.

Conclusioni

- Il consumo di caffè si conferma un'abitudine priva di ricadute negative per la salute della maggioranza della popolazione adulta.
- Per quanto riguarda il componente principale del caffè, la caffeina, la raccomandazione internazionale al consumo per la popolazione adulta generale, condivisa anche da EFSA (Autorità europea per il controllo della sicurezza degli alimenti), indica in 400 mg frazionati nell'arco della giornata l'assunzione massima da non superare (circa 4 tazzine di moka o circa 5 di espresso). Tale dose va precauzionalmente ridotta a 200 mg nelle donne in gravidanza e allattamento.
- Il rapporto tra caffeina e salute cardiovascolare è stato approfondito soprattutto tra i consumatori abituali di caffè. Consumi moderati e abituali di 3-5 tazze quotidiane sono associati in modo inverso e favorevole con il rischio di ipertensione, coronaropatia, ictus, anche nelle persone a rischio cardiovascolare elevato.
- Fanno eccezione i soggetti ad alto rischio di infarto miocardico e consumatori non abituali, nei quali l'assunzione sporadica di caffè con caffeina, anche in quantità ridotte, sembra aumentare il rischio di eventi.
- Nel rapporto tra consumo di caffè e salute non si può prescindere dalla composizione complessiva del caffè, in cui sono presenti, oltre alla caffeina, polifenoli, minerali e vitamine.
- Proprio alla composizione complessiva del caffè si attribuisce l'associazione tra consumo abituale e moderato di caffè, anche senza caffeina, e la riduzione del rischio di diabete di tipo 2.
- Il consumo abituale e moderato di caffè con caffeina è inversamente associato anche al rischio di alcuni tumori, ma anche di fibrosi epatica e di steatosi, di coledoliti e di nefrolitiasi.
- Il caffè con caffeina, consumato abitualmente e a dosi moderate, risulta associato anche a un ridotto rischio di malattia di Parkinson. Sembrano invece meno solidi i dati a favore di un effetto protettivo sul declino cognitivo patologico.

- Infine, dalla letteratura emerge una correlazione inversa tra consumo moderato e abituale di caffè, con o senza caffeina, e rischio di mortalità per tutte le cause.
- La caffeina è veicolata, in concentrazioni diverse, anche da altre bevande, come il tè, la cioccolata, alcuni soft drink e i cosiddetti energy drink. Il consumo di queste ultime bevande deve rispettare l'apporto massimo di caffeina per singola assunzione (200 mg), o quello massimo di 400 mg frazionati nell'arco della giornata.

Bibliografia di riferimento

- Alperet DJ, Rebello SA, Khoo EY-H, et al. *The effect of coffee consumption on insulin sensitivity and other biological risk factors for type 2 diabetes: a randomized placebo-controlled trial.* Am J Clin Nutr 2020;111:448-58.
- Carlström M, Larsson SC. *Coffee consumption and reduced risk of developing type 2 diabetes: a systematic review with meta-analysis.* Nutr Rev 2018;76:395-417.
- Chen L-W, Fitzgerald R, Murrin CM, et al. *Associations of maternal caffeine intake with birth outcomes: results from the Lifeways Cross Generation Cohort Study.* Am J Clin Nutr 2018;108:1301-8.
- Derry CJ, Derry S, Moore RA. *Caffeine as an analgesic adjuvant for acute pain in adults.* Cochrane Database Syst Rev 2014;12:CD009281.
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. *Scientific opinion on the safety of caffeine.* EFSA J 2015;13:4102.
- Ehlers A, Marakis G, Lampen A, et al. *Risk assessment of energy drinks with focus on cardiovascular parameters and energy drink consumption in Europe.* Food Chem Toxicol. 2019;130:109-121.
- Kennedy OJ, Roderick P, Buchanan R, et al. *Coffee, including caffeinated and decaffeinated coffee, and the risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and dose response meta-analysis.* BMJ Open 2017;7: e013739.
- Kim Y, Je Y, Giovannucci E. *Coffee consumption and all-cause and cause-specific mortality: a meta-analysis by potential modifiers.* Eur J Epidemiol 2019;34:731-52.
- Lafranconi A, Micek A, Galvano F, et al. *Coffee decreases the risk of endometrial cancer: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies.* Nutrients 2017;9:1223.
- Larsson SC, Giovannucci EL, Wolk A. *Coffee consumption and risk of gallbladder cancer in a prospective study.* J Natl Cancer Inst 2017;109:1-3.
- Ludwig IA, Clifford MN, Lean MEJ, et al. *Coffee: biochemistry and potential impact on health.* Food Funct 2014;5:1695-717.
- McLellan TM, Caldwell JA, Lieberman HR. *A review of caffeine's effects on cognitive, physical and occupational performance.* Neurosci Biobehav Rev 2016;71:294-312.
- Micek A, Godos J, Lafranconi A, et al. *Caffeinated and decaffeinated coffee consumption and melanoma risk: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies.* Int J Food Sci Nutr 2018;69:417-26.
- Nehlig A. *Interindividual differences in caffeine metabolism and factors driving caffeine consumption.* Pharmacol Rev 2018;70:384-411.
- van Dam RM, Hu FB, Willet WC. *Coffee, Caffeine, and Health.* NEJM 2020;383:369-78.
- Velickovic K, Wayne D, Leija HAL, et al. *Caffeine exposure induces browning features in adipose tissue in vitro and in vivo.* Sci Rep 2019;9:9104.
- Xia J, Chen J, Xue J-X, et al. *An up-to-date meta-analysis of coffee consumption and risk of prostate cancer.* Urol J 2017;14:4079-88.

di Fabio Fioravanti

La supplementazione di vitamina D di fronte ai nuovi scenari di salute: il punto di vista degli endocrinologi

Risponde Anna Maria Formenti, Università Vita-Salute San Raffaele di Milano

Di vitamina D si parla ormai moltissimo, ed in molti ambiti specialistici c'è interesse per le sue possibili azioni preventive o protettive nei confronti di un crescente numero di malattie. Il tema è all'ordine del giorno soprattutto in ambito endocrinologico: e mentre la ricerca prosegue in tutto il mondo, lo "stato dell'arte" è stato definito in un lavoro, di recente pubblicazione, che riporta le conclusioni della seconda Consensus conference internazionale sulle controversie relative alla vitamina (1). La consensus, che vede tra gli autori il gruppo del professor Andrea Giustina – direttore della scuola di Endocrinologia presso l'Università Vita-Salute San Raffaele di Milano – affronta tutti i temi attualmente al centro della discussione tra gli specialisti e propone alcune indicazioni per aiutare il medico a orientarsi nella pratica clinica.

Tra questi temi anche la definizione dei

livelli della vitamina, rilevata nel plasma come 25(OH)D, da ritenere adeguati o invece inadeguati, che rappresenta un primo passo importante, nel contesto analitico, per poter definire i valori da ritenere "normali" nella popolazione generale. Molto dipende anche dalla stan-

dardizzazione dei metodi analitici e dei kit diagnostici attualmente a disposizione: forse troppi e non sempre adeguatamente validati.

Ne parliamo con

Anna Maria Formenti, Endocrinologa del San Raffaele, tra gli autori della consensus.

“

L'apporto va adeguato alle caratteristiche individuali, con maggior attenzione ai più fragili

”

DOMANDA: In attesa della standardizzazione della diagnostica di laboratorio, e della definizione dei valori soglia, possiamo dire che l'ipovitaminosi D rappresenta un problema in Italia?

RISPOSTA: L'ipovitaminosi D è diffusa nella popolazione del nostro Paese. Il motivo è molto semplice: l'80% della

vitamina D deriva dalla sintesi a livello del tessuto cutaneo attraverso l'azione dei raggi UVB. Purtroppo, ci esponiamo sempre meno al sole: gli anziani non amano o non possono uscire di casa e i giovani tendono, più oggi che in passato, a praticare attività fisica in palestra piuttosto che all'aperto. D'altro canto, con l'età la cute va incontro ad una crescente riduzione della capacità di produrre vitamina D. A questo si aggiunge il timore del rischio di sviluppare tumori cutanei, come il melanoma, legati all'eccesso di esposizione al sole. Il risultato è che, in Italia, un paese soleggiato per buona parte dell'anno, il problema dell'ipovitaminosi D investe tutte le fasce di età, non solo le persone in età più avanzata.

D.: Come hanno fronteggiato il problema altri Paesi che hanno meno sole di noi?

R.: Si parla del paradosso scandinavo. E cioè di quei Paesi che dispongono di molto meno sole di noi, ma fortificano i cibi di maggior consumo: il latte, il pane, lo yogurt. In questi casi il 20% di vitamina D dovuto alla dieta cresce fino a fare la differenza. Come Società Europea di Endocrinologia abbiamo discusso il problema presso il Parlamento europeo, chiedendo che anche nei Paesi dell'area mediterranea venisse posto un obbligo di fortificazione. Ad oggi le nostre richieste non sono state accolte.

D.: Ritiene che possa essere difficile ottenere la fortificazione degli alimenti industriali con vitamina D?

R.: Si è fatto con lo iodio, un'altra grande battaglia degli endocrinologi. È un altro nutriente non facilmente reperibile nella

normale alimentazione (lo troviamo ad esempio nel pesce e nelle alghe), la cui carenza era diffusa in tutta Italia.

Dopo una lunga battaglia portata avanti dagli endocrinologi, in base alla legge 55/2005 gli esercizi commerciali e i pubblici esercizi hanno l'obbligo di mettere a disposizione anche sale iodato.

Ciò è importante anche per la prevenzione dei tumori della tiroide. Si potrebbe utilizzare lo stesso approccio per la vitamina D. Esistono argomentazioni convincenti, anche dal punto di vista economico: pensiamo al numero di persone con patologie ossee e a quanto costa, al Servizio Sanitario Nazionale, la gestione delle fratture, spesso conseguenza di ridotti livelli di vitamina D nelle fasi precedenti della vita.

È d'altra parte ovvio che in Italia, data la carenza diffusa nella popolazione generale, la spesa sanitaria per i supplementi di vitamina D sia molto alta. Al punto che, alla fine del 2019, l'organo regolamentatore italiano ha dovuto emettere una nota per regolarne la rimborsabilità.

D.: Gli ultimi dati di mercato, durante e dopo il lockdown, danno la vitamina D tra i prodotti le cui vendite sono in grande crescita in farmacia.

R.: Questo aspetto è senz'altro positivo. C'è sempre il timore che, soprattutto per gli anziani, nella fase del lockdown le prescrizioni ritenute erroneamente "non indispensabili", quali la vitamina D o gli stessi bisfosfonati, non siano rinnovate.

D.: Le fonti alimentari sono importanti sebbene, come ha detto, secondarie rispetto all'esposizione

Tre messaggi chiave a proposito della vitamina D

1 - «La vitamina D in realtà è un ormone e il cibo non ne è la fonte primaria. In primo luogo –spiega Andrea Giustina– la vitamina si ottiene attraverso l'esposizione al sole. Il problema è che, per il cambiamento dello stile di vita, l'esposizione della cute al sole si è ridotta nel tempo. Ancora di più oggi in seguito alla pandemia Covid che induce una riduzione dei rapporti interpersonali: vediamo un'estremizzazione degli effetti sullo stile di vita e dunque anche una esposizione ulteriormente ridotta alla luce solare. L'effetto è maggiore in paesi come l'Italia dove il cibo non viene fortificato con la D».

2 - Il secondo messaggio riguarda la definizione della carenza. «Su questa tema ci sono punti di vista diversi», osserva Giustina. «La nostra Consensus fornisce una definizione piuttosto restrittiva di ipovitaminosi D. Il livello soglia per definirla è posto a 12 nanogrammi per millilitro, mentre sotto i 20 ng/ml si parla di deficienza.

A differenza di quanto riportato in altri documenti scientifici, questi valori non sono uguali per tutti. I valori soglia proposti sono applicabili alla popolazione generale sana, ma vanno aumentati per alcune categorie di persone, in particolare in caso di presenza di patologie ossee come l'osteoporosi. Gli esami per misurare la vitamina D nel sangue sono più sofisticati rispetto a quelli di routine impiegati nella medicina generale, ma sono largamente disponibili. Ogni medico li può prescrivere e valutare, ma l'interpretazione dei risultati necessita il più delle volte di uno specialista, proprio perché le soglie variano a seconda delle caratteristiche cliniche dei pazienti».

3 - Infine, va sottolineato che se si trattano con vitamina D le persone che non manifestano carenza, gli effetti della supplementazione sono meno evidenti. «Bisogna puntare sull'ipovitaminosi e quindi trattare un'eventuale carenza, ma di per sé la vitamina non va considerata una panacea per tutti i mali, compreso il Covid.

È inutile organizzare studi in cui la vitamina D viene somministrata a chi non è carente, come quelli che vengono condotti in paesi dove non è riscontrabile una carenza diffusa. Non è sorprendente che molti di questi studi non dimostrino effetti della supplementazione sullo scheletro e, a maggior ragione, effetti extra-scheletrici sul muscolo o sul sistema immunitario. Anche per questo motivo, ad ora, l'idea di implementare l'assunzione a livello di tutta la popolazione appare poco sostenibile dal punto di vista clinico.

Ma in paesi come l'Italia, dove l'ipovitaminosi è diffusa (secondo i dati disponibili la carenza riguarda quasi il 100% degli anziani) sarebbe opportuno un maggiore interventismo».

al sole. Su quali alimenti ci si può orientare?

R.: Classicamente l'olio di fegato di merluzzo e, in generale, i pesci grassi. L'altra fonte è costituita da latte, uova e carne di animali, purché siano stati esposti alla luce solare. Nel caso dei vegetariani va detto che anche alcune tipologie di funghi vengono appo-

sitamente esposte ai raggi UVB per aumentare la concentrazione di vitamina D.

D.: Alla fine, è quindi l'esposizione alla luce solare che può fare la vera differenza. Quanto?

R.: Per il fototipo medio degli Italiani il consiglio è di esporsi per 15-20 minuti

al giorno; meglio nelle prime o nelle ultime ore del giorno, per ridurre il rischio associato all'azione dei raggi UV sulla pelle. Tuttavia, soprattutto tra gli anziani, si osserva una scarsa propensione ad esporsi al sole, a volte anche per motivi logistici (è più difficile, per esempio, per coloro che vivono in città). In uno studio italiano di qualche anno fa più dell'80% delle persone over70 presentava valori di vitamina D del tutto insufficienti. È un altro elemento a supporto dell'opportunità di integrare o fortificare gli alimenti.

D.: Che importanza può avere la fortificazione di specifici alimenti?

R.: Un'importanza elevata. Esistono già varie esperienze positive condotte in altri stati: ad esempio, in Danimarca hanno esposto i maiali alla luce del sole, così come le galline per ottenere uova ricche di vitamina; in Finlandia la fortificazione di alcuni alimenti risulta obbligatoria.

Noi stiamo cercando di sensibilizzare perché azioni analoghe vengano intraprese anche in Italia. Qualche prodotto fortificato in commercio si comincia a vedere, come per esempio le bevande vegetali (es. di soia). Addizionate con calcio e vitamina D sono importanti non solo per i vegetariani, ma anche per le persone che per diverse ragioni non consumano latticini.

D.: Quali sono i gruppi di pazienti a maggiore rischio di ipovitaminosi?

R.: Certamente le persone in trattamento con glucocorticoidi (i cosiddetti cortisonici), farmaci molto utilizzati, che tendono ad accelerare il catabolismo della vitamina. Questo comporta che, se si somministrano supplementi, è spesso

necessario in questi pazienti utilizzare dosaggi più elevati per mantenere livelli di vitamina nella norma. Lo stesso discorso vale per i soggetti con infezione da Hiv, che interferisce col metabolismo della D, o in terapia per la stessa patologia. Particolare attenzione meritano anche i pazienti con malattie renali: un rene danneggiato non riesce a trasformare il precursore nella forma attiva della vitamina. Nei casi di insufficienza renale avanzata si rende spesso necessario somministrare direttamente il calcitriolo, e cioè la forma già attiva della vitamina D3.

D.: Si parla molto di prevenzione delle malattie non scheletriche, come i tumori. Qual è attualmente lo stato dell'arte?

R.: Abbiamo dati molto promettenti, ma i diversi tipi di tumore hanno caratteristiche biologiche anche assai diverse, e resta ancora molto lavoro da fare.

Il ruolo della vitamina D è ormai riconosciuto nel caso del tumore del colon; in Italia, dove il deficit della vitamina è diffuso, l'integrazione potrebbe probabilmente mostrare un effetto protettivo anche nei riguardi di questa (e forse altre) patologie tumorali. In altri paesi è diverso. Ad esempio, i maggiori studi di popolazione per ora provengono dalla Nuova Zelanda dove i livelli medi nel sangue sono molto più alti, probabilmente perché le persone si espongono di più al sole o perché gli alimenti sono fortificati.

Lo stesso vale per i grandi studi effettuati in ambito cardiovascolare. Molti studi non hanno fatto emergere una significativa azione preventiva della supplementazione con vitamina D, proba-

bilmente perché la supplementazione stessa è stata fatta in soggetti che già avevano livelli di vitamina nella norma. Sarebbe un po' come dare il paracetamolo a una persona che non ha la febbre: è chiaro che non si vedono effetti.

D.: Oltre al cancro, in quali ambiti la vitamina potrebbe giocare un ruolo protettivo?

R.: In primo luogo le malattie autoimmuni, visto che la vitamina D ha un ruolo nella regolazione del sistema immunitario. Non ci sono ancora dati sufficienti ma non è da escludere la possibilità di riuscire a sfruttare tale ruolo per contrastare le malattie autoimmuni e forse anche il diabete di tipo 1. Per quanto riguarda la gravidanza, la supplementazione con vitamina D può essere erogata gratuitamente, a carico del Servizio Sanitario Nazionale, e deve essere assicurata a tutte le gestanti.

D: Si è evidenziato anche un possibile ruolo nella prevenzione del rischio di cadute nell'anziano: che cosa sappiamo precisamente al riguardo?

R.: I recettori della vitamina D sono presenti in molti tessuti, anche a livello del muscolo, dove possono giocare un ruolo

nel contrastare il processo di atrofia muscolare. Ed è evidente che avere un muscolo meno tonico, con meno miofibrille e malnutrito aumenta il rischio di cadute. Però attenzione: esiste anche il rischio di sovradosaggio, come nel caso delle somministrazioni in dose unica di 500 mila unità che si utilizzavano in passato, (una pratica ora abbandonata); l'effetto negli anziani poteva essere paradossale, con l'aumento del rischio di cadute.

D: Quale consiglio si potrebbe dare per una supplementazione ottimale nella popolazione generale?

R.: La supplementazione dovrebbe essere adeguata dal medico alle caratteristiche individuali. Ora si dice che l'apporto medio, il fabbisogno giornaliero, dovrebbe essere tra le 600 e 800 unità nel soggetto sano; diverso è il discorso per l'anziano, magari con osteopatia già presente, che va valutato caso per caso. Non vanno mai superate comunque le centomila unità.

La somministrazione auspicabile è su base giornaliera; poiché alcuni pazienti tendono a dimenticarsela, è tuttavia possibile ricorrere anche alle formulazioni settimanali e mensili di D3. ■

Bibliografia

(1) Giustina A, Adler RA, Binkley N. et al. *Consensus statement from 2nd International Conference on Controversies in Vitamin D*. Rev Endocr Metab Disord 2020; 21: 89-116.

LA SCHEDA: le mandorle

La mandorla è il frutto del *Prunus dulcis*, appartenente alla famiglia delle *Rosacee* e originario dell'Asia. Ovale e di colore verde è in realtà una drupa contenente un nocciolo legnoso al cui interno è conservato il seme o mandorla, che rappresenta la parte commestibile.

Gli Stati Uniti sono il maggiore produttore al mondo (circa l'80% della produzione mondiale è concentrata in California), seguiti da Spagna e Australia.

Le mandorle sono utilizzate principalmente come ingrediente nell'industria dolciaria e solo in minima parte vengono consumate come frutta secca oleosa.

Che cosa contengono

Le mandorle sono ricche di fibre, acidi grassi monoinsaturi (acido oleico) e poliinsaturi (acido linoleico), vitamina E, oltre che di potassio, fosforo, magnesio, rame e manganese.

Sono fonte di vitamine del gruppo B, in particolare di tiamina, riboflavina, niacina e acido folico. Nella cuticola marrone che avvolge il seme si trovano polifenoli (proantocianidine e tannini), ai quali vengono attribuite proprietà antinfiammatorie e antiossidanti. Sebbene il contenuto calorico sia, in assoluto, piuttosto elevato, una porzione di mandorle da circa 30 g (come indicato dai LARN), può rientrare nell'ambito di una dieta sana ed equilibrata, come parte di uno dei pasti principali o come valido spuntino spezza fame: anche perché si stima che, a causa della struttura molto tenace e poco accessibile agli enzimi digestivi, una parte non trascurabile delle calorie apportate dalla mandorla non venga in realtà assorbita.

Mandorle dolci essiccate e bevanda vegetale a base di mandorla: contenuto medio di energia e nutrienti

	100 g	30 g	100 ml
Energia (kcal)	628	189	57
Acqua (g)	5,1	1,5	89,2
Proteine (g)	22	6,6	1,3
Lipidi (g)	55,3	16,6	3,3
Acido oleico	39,06	11,7	2,34
Acido linoleico	10,54	3,2	0,63
Carboidrati (g)	4,6	1,4	5,5
Fibra (g)	12,7	3,8	0,8
Potassio (mg)	780	234	47
Fosforo (mg)	550	165	33
Magnesio (mg)	264	79	16
Rame (mg)	0,92	0,28	0,06
Manganese (mg)	1,70	0,51	0,10
Tiamina (mg)	0,23	0,07	0,01
Riboflavina (mg)	0,4	0,12	0,02
Niacina (mg)	3	0,9	0,18
Folati totali (µg)	48	14,4	3
Vitamina E (mg)	26	7,8	1,56

Fonte: Modif. da BDA-IEO e CREA - Tabelle di composizione degli alimenti.

Che cosa bisogna sapere

Dalla letteratura scientifica emergono dati a supporto delle varie proprietà nutrizionali delle mandorle, che indicano, ad esempio, un'associazione tra il consumo regolare e moderato e il controllo della colesterolemia, o un minor rischio cardiovascolare.

Alla fibra viene invece attribuito l'effetto di regolazione di appetito e sazietà correlato al consumo di snack a base di mandorle.

Dalle mandorle macinate e lasciate in infusione, con aggiunta o meno di zucchero o miele, si ottiene una bevanda, tipica delle regioni del sud Italia, il "latte di mandorla". Nel 2010, la Commissione Europea (2010/791/UE), ha riconosciuto la legittimità della denominazione "latte" a tale prodotto e non ad altre bevande vegetali.