



**POLIFENOLI:
DIABETE MELLITO TIPO 2
E FATTORI DI RISCHIO CARDIO-METABOLICO**

*del Gruppo di Studio intersocietario SID-ADI-AMD
su "Diabete e Nutrizione"*

Position Statement

“Polifenoli: diabete mellito tipo 2 e fattori di rischio cardio-metabolico”

del Gruppo di Studio intersocietario SID-ADI-AMD su “Diabete e Nutrizione”

WRITING COMMITTEE



Dott.ssa Rosalba Giacco

Istituto di Scienze
dell’Alimentazione, CNR,
Avellino

Prof.ssa Lucia Frittitta

Dipartimento di Medicina
Clinica e Sperimentale,
Università di Catania

Dott.ssa Maria Ida Maiorino

Dipartimento di Scienze
Mediche e Chirurgiche
Avanzate, Università degli
Studi della Campania “Luigi
Vanvitelli”



Dott. Giuseppe Fatati

Struttura Complessa di
Diabetologia, Dietologia e
Nutrizione Clinica. Azienda
Ospedaliera S. Maria, Terni

Dott. Mario Parillo

UOSD Endocrinologia e
Malattie Dismetaboliche
AORN S Anna S Sebastiano
Caserta

Dott. Claudio Tubili

UOSD Diabetologia Azienda
Ospedaliera “S.Camillo-
Forlanini” Roma



Dott.ssa Danila Pistis

UO Diabetologia distretto
Quartu-Parteolla ATS Sardegna
Assl Cagliari

Dott. Giuseppe Marelli

UOSD Malattie Endocrine del
Ricambio e della Nutrizione
Azienda Socio Sanitaria
Territoriale di Vimercate (MB)

Riassunto

I polifenoli, negli ultimi decenni, sono stati proposti come componenti della dieta capaci di ridurre il rischio di sviluppo di diabete tipo 2 (DMT2), delle malattie cardiovascolari e di alcuni tipi di neoplasia. In particolare, a tali molecole sono stati attribuiti effetti favorevoli sul controllo dello stress ossidativo e di altri fattori di rischio cardio-metabolico quali peso corporeo, glicemia, profilo lipidico, pressione arteriosa e infiammazione. Alcuni studi condotti su singoli polifenoli estratti da diverse matrici alimentari, quali l’epigallo-catechina-gallato (EGCG), estratto dalle foglie di tè verde, i flavanoli del cacao e l’idrossitirosolo e suoi derivati (oleuropeina e tirosolo), contenuti nell’olio d’oliva, hanno fornito evidenze scientifiche di effetti benefici sui parametri emodinamici e di danno ossidativo riconosciuti con Health Claims dall’EFSA. Ciò ha portato alla formulazione di integratori alimentari a base di polifenoli e al loro utilizzo sempre più diffuso in forma di supplemento. Tuttavia, gli studi che hanno valutato nell’uomo l’effetto protettivo dei polifenoli nei confronti dello sviluppo del DMT2 e dei fattori di rischio cardiovascolare sono complessivamente di numero limitato, non sempre di buona qualità e spesso contrastanti. Pertanto, nel presente documento valuteremo, attraverso un’analisi sistematica degli studi osservazionali, dei trial clinici e delle metanalisi disponibili, se il consumo di polifenoli è realmente associato alla riduzione del rischio di sviluppo di DMT2 e al miglioramento dei fattori di rischio cardio-metabolico.

Con la collaborazione di

G. Costabile¹ e M. Vitale¹

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia dell’Università degli Studi di Napoli “Federico II”

Introduzione

Negli ultimi decenni c'è stato un crescente interesse per i polifenoli, una classe di molecole bioattive con proprietà antiossidanti presenti in piccole quantità negli alimenti di origine vegetale, in particolare nel cioccolato fondente e in alcune bevande quali tè, caffè e vino rosso. Un apporto rilevante di polifenoli può essere ottenuto seguendo il modello della "Dieta Mediterranea" che, come è noto, è caratterizzata da un elevato consumo di frutta, verdura, cereali integrali, legumi, semi oleosi e olio extra vergine di oliva insieme ad un consumo moderato di vino.

Recenti evidenze scientifiche suggeriscono che i benefici di questo modello alimentare sul rischio di malattie cronico-degenerative, quali diabete mellito tipo 2 (DMT2), malattie cardiovascolari (MCV) e alcuni tipi di neoplasia, non sono attribuibili solo alla sua composizione in macronutrienti (quantità e qualità di grassi e carboidrati) e all'elevato contenuto in fibra vegetale, ma anche alla ricchezza in micronutrienti quali i polifenoli (Finicelli et al., 2019; Grosso, Marventano, et al., 2017; Schwingshackl et al., 2017; Schwingshackl, Missbach, König, & Hoffmann, 2015).

I vegani, la cui dieta è esclusivamente a base di alimenti vegetali, presentano infatti concentrazioni plasmatiche particolarmente alte di polifenoli rispetto ai non vegetariani (Elorinne et al., 2016). La stima dell'intake di polifenoli con la dieta è, però, difficile da stabilire in quanto non si conosce il contenuto totale di polifenoli di tutti gli alimenti e, anche quando noto, esso può variare in relazione al tipo di cultivar, al grado di maturazione di un prodotto e ai processi tecnologici utilizzati nell'industria alimentare. Tenendo conto di queste limitazioni, si stima che l'assunzione media di polifenoli con la dieta nella popolazione occidentale non superi 1 g/die (Scalbert & Williamson, 2000; Zamora-Ros et al., 2016).

I risultati di diversi studi epidemiologici e dei trial clinici focalizzati sugli effetti dei polifenoli indicano che una dieta a base di alimenti o bevande naturalmente ricchi in polifenoli è strettamente associata ad una riduzione del rischio di sviluppo del DMT2, delle malattie cardiovascolari e alcuni tipi di neoplasie e ad un miglioramento dei parametri metabolici nonché della pressione arteriosa e dell'infiammazione (Forbes-Hernandez et al., 2016; Grosso, Stepaniak, et al., 2017; Pounis et al., 2016; Santhakumar, Battino, & Alvarez-Suarez, 2018; Zamora-ros et al., 2013). Tuttavia, gli studi che hanno valutato nell'uomo l'effetto protettivo dei polifenoli nei confronti dello sviluppo del DMT2, del controllo glicemico e dei fattori di rischio cardiovascolare sono spesso contrastanti. Fanno eccezione alcuni studi su singoli polifenoli estratti da diverse matrici alimentari per i quali ci sono sufficienti evidenze scientifiche di effetti benefici sui parametri emodinamici e di danno ossidativo riconosciuti con *Health Claims* dall'European Food Safety Authority (EFSA). In particolare, l'epigallo-catechina-gallato (EGCG), un polifenolo della classe dei flavan-3-oli estratto dalle foglie di tè verde, ha mostrato di migliorare la funzione endoteliale e, insieme all'attività fisica, di ridurre la pressione arteriosa se consumato in un range compreso tra 69 - 657 mg/die. Anche i flavanoli del cacao migliorano la funzione endoteliale se consumati alla dose di 200 mg/die, una quantità contenuta in 2.5 g di cacao o in 10 g di cioccolato fondente ad alto contenuto in flavanoli. Infine, l'idrossitirosolo e suoi derivati (oleuropeina e tirosolo), contenuti nell'olio d'oliva, hanno mostrato di proteggere le LDL dai danni indotti dall'ossidazione, se consumati alla dose di 5 mg/die. Ovviamente l'effetto si osserva quando questi composti sono consumati nell'ambito di una dieta equilibrata. I benefici riconosciuti dall'EFSA a queste molecole, però, in mancanza di dati di studi che hanno valutato gli effetti sugli eventi cardiovascolari, non necessariamente si associano ad un beneficio clinico rilevante e questo non solo in termini di prevenzione di malattia, ma anche di benefici

cardiovascolari. Cionostante, recentemente la formulazione di integratori alimentari a base di polifenoli e il loro utilizzo in forma di supplemento si è andato sempre più diffondendo.

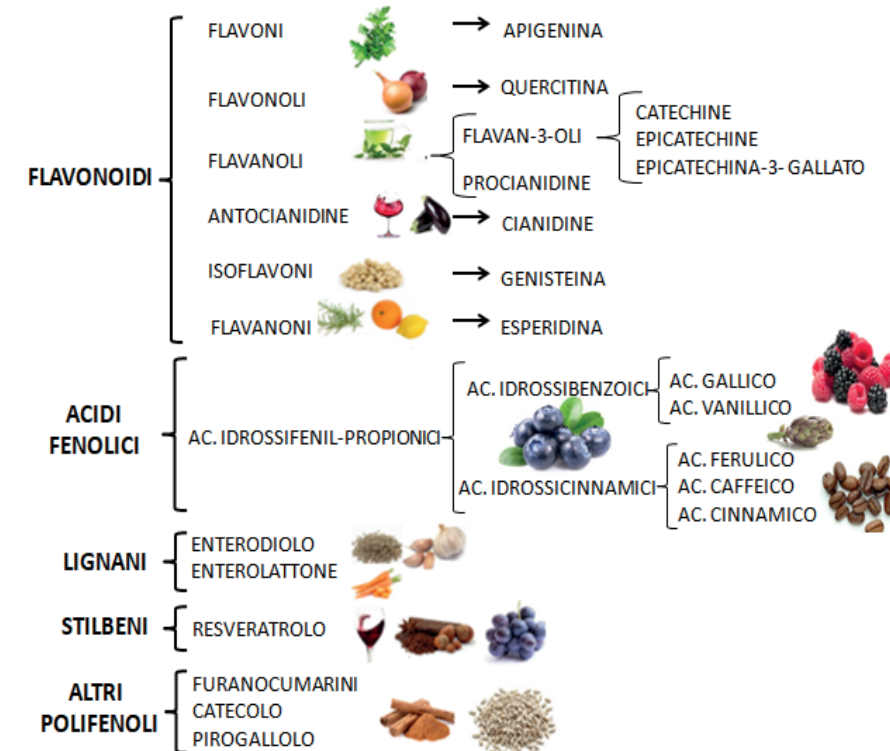
Pertanto, lo scopo del presente documento è quello di valutare, attraverso un'analisi sistematica degli studi osservazionali, dei trial clinici e delle metanalisi disponibili, se il consumo di polifenoli è realmente associato alla riduzione del rischio di sviluppo di DMT2 e al miglioramento dei fattori di rischio cardio-metabolico.

Classificazione dei Polifenoli

I polifenoli rappresentano un vasto ed eterogeneo gruppo di composti organici di origine vegetale con una riconosciuta attività antiossidante. Attualmente più di 5.000 strutture chimiche di polifenoli sono state identificate e riportate in letteratura. Dal punto di vista chimico sono caratterizzati dalla presenza di uno o più anelli fenolici con uno o più gruppi idrossilici associati all'anello e questo li rende responsabili, insieme ad altri composti, del colore di molti frutti. La loro funzione più importante è però quella di proteggere le piante dal rischio ossidativo rappresentato dalla luce solare e da altri agenti ambientali. Per questa ragione contribuiscono alla conservazione delle proprietà organolettiche di alimenti e bevande di origine vegetale, come l'olio di oliva e il vino rosso, e alle possibili loro azioni benefiche sulla salute umana.

Dal punto di vista strutturale si distinguono in **flavonoidi**, a tre anelli esatomici di cui due saldati fra di loro, e **non flavonoidi**, caratterizzati da uno o due anelli fenolici. I primi comprendono classi strutturali quali flavonoli, flavoni, flavanoli, flavanoni, antociani e isoflavoni; i secondi comprendono gli acidi fenolici quali stilbeni, lignani, alcoli fenolici e tannini, che rappresentano circa un terzo dei polifenoli ingeriti con la dieta (Figura 1).

Figura 1. Classificazione dei polifenoli



In particolare, tra i **flavonoidi** sono da ricordare: le antocianine, che si trasformano, per i fenomeni ossidativi che avvengono durante la maturazione, in antocianidine, responsabili del colore di mele e agrumi; la quercetina, il più usato antiossidante naturale in farmacologia sperimentale, e i tannini condensati o catechine, tipici del tè. Tra i **non flavonoidi** ricordiamo: gli acidi benzoici e idrocinnamici del caffè e dell'olio extra vergine d'oliva e il resveratrolo, presente nella buccia dell'uva e nel vino. All'azione antiossidante del resveratrolo è stato, infatti, attribuito il presunto beneficio che un consumo moderato di vino rosso ha nella prevenzione delle malattie cardiovascolari.

Si tratta di molecole che hanno una bassa biodisponibilità e sono poco assorbite. Infatti, solo il 5-10% dei polifenoli assunti passano nel circolo ematico dopo essere stati largamente metabolizzati nell'intestino, da parte della flora batterica, e a livello epatico, per essere poi rapidamente eliminati con le urine. Pertanto, i polifenoli presenti nei fluidi corporei non si trovano nella forma nativa ma sotto forma di metaboliti quali solfati, metilati e glucuronati. La maggior parte delle proprietà benefiche dei polifenoli sono state evidenziate da esperimenti in vitro, su colture cellulari o in modelli animali, somministrando il polifenolo nativo a concentrazioni molto superiori a quelle presenti realmente nel sangue dopo l'assunzione con la dieta. Tutto ciò, negli ultimi anni, ha stimolato i ricercatori ad isolare un crescente numero di molecole di polifenoli dagli alimenti in cui esse sono naturalmente presenti per utilizzarle anche come supplementi alla dieta abituale.

Rischio di sviluppo del diabete tipo 2

Negli ultimi decenni, i polifenoli sono stati proposti come componenti della dieta capaci di ridurre il rischio di sviluppo di diabete e modulare la risposta glicemica sia a digiuno che in fase postprandiale (Hanhineva et al., 2010; Williamson, 2013; Xiao & Hogger, 2014).

I risultati di diversi studi epidemiologici disponibili indicano che una dieta ad alto contenuto in polifenoli, derivante dal consumo di alimenti o bevande naturalmente ricchi in polifenoli, quali cereali integrali, verdura, frutta, olio extravergine di oliva, caffè, tè, cioccolato, è strettamente associata ad una riduzione del rischio di sviluppo di diabete tipo 2, di malattie cardiovascolari e di alcuni tipi di neoplasie (Grosso, Stepaniak, et al., 2017; Pounis et al., 2016; Zamora-ros et al., 2013). I risultati dei pochi trials clinici di media durata (6-8 settimane) indicano, invece, un miglioramento dei parametri metabolici, quali glicemia, colesterolo, trigliceridi, e della pressione arteriosa in soggetti con e senza diabete (Annuzzi et al., 2014; Bozzetto et al., 2015; Liu et al., 2015; Hooper et al., 2012).

Le evidenze derivanti dagli studi epidemiologici condotti su campioni di popolazione molto ampie di paesi differenti, tuttavia, sono contrastanti e non consentono ad oggi di chiarire il ruolo dei polifenoli nella prevenzione del rischio di sviluppo di DMT2 e sul controllo glicemico. Una meta-analisi di studi prospettici di coorte ha riportato che il consumo di 500 mg/die di flavonoidi di diverse fonti alimentari si associava ad una riduzione significativa del rischio di DMT2 del 5% (Liu YJ, Zhan J, Liu XL, Wang Y, Ji J, 2014). Tale risultato è in linea con quelli ottenuti da precedenti meta-analisi condotte sia sui flavonoidi totali che sulle singole classi, in particolare flavan-3-oli e antocianidine. Il consumo di frutta ricca in antocianidine riduceva del 23% il rischio di DMT2 sia nei soggetti che consumavano 2 porzioni a settimana di mirtilli, rispetto a quelli che ne consumavano meno di 1 porzione al mese, sia in coloro che assumevano 5 porzioni di mele/pera a settimana rispetto a quelli con un consumo di 1 porzione al mese (Rob M. Van Dam, Naidoo, & Landberg,

2013; Wedick et al., 2012).

I risultati dei singoli studi prospettici di coorte contraddicono, però, quanto osservato dalle meta-analisi, riportando una relazione non significativa tra il consumo di flavonoidi ed il rischio di DMT2. E' il caso del Women's Health Study, condotto su 38.018 donne americane di età >45 anni con un periodo di follow-up medio di 8.8 anni, in cui né il consumo di flavonoidi né delle relative sottoclassi, flavonoli e flavoni (o quercetina, kampeferolo, miricetina, apigenina e luteolina), si associava ad una riduzione significativa del rischio di DMT2 (Song, Manson, Buring, Sesso, & Liu, 2005). Parimenti, lo Iowa Women's Health Study, condotto sempre in donne in menopausa, non ha osservato alcuna associazione protettiva derivante dal consumo di flavonoidi o delle relative sottoclassi, incluse le antocianidine (Nettleton et al., 2006). I risultati del Nurses' Health Study I e II, che hanno valutato l'escrezione urinaria di 8 differenti metaboliti dei polifenoli, riportavano una riduzione del 39-48% del rischio di DMT2 durante un follow-up <4.6 anni che non era, però, confermata dal follow-up a lungo termine (4.6 - 11.4 anni) (Pan et al., 2015).

Per quanto riguarda, invece, gli acidi fenolici, contenuti in elevate concentrazioni in caffè e tè, gli studi epidemiologici sono abbastanza concordi nel riportare una relazione positiva tra il loro consumo ed il più basso rischio di sviluppo di DMT2 (Iso et al., 2006; Jiang, Zhang, & Jiang, 2014; Pereira, Parker, & Folsom, 2006; Rob M. Van Dam & Feskens, 2002; Rob M. Van Dam & Hu, 2005). Infatti, una recente meta-analisi di 28 studi prospettici su 1109272 soggetti senza diabete ha mostrato un rischio di sviluppo di DMT2 del 33% più basso in coloro che consumavano da 1 a 6 tazze di caffè al giorno, con e senza caffeina, rispetto a coloro che non ne consumavano (Ding, Bhupathiraju, Chen, Van Dam, & Hu, 2014). Anche per il tè, in particolare tè verde, è riportata una riduzione del 16% del rischio di DMT2 in coloro che consumavano dosi >3 o 4 tazze al giorno rispetto ai non consumatori (J. Yang, Mao, Xu, Ma, & Zeng, 2014; W. S. Yang, Wang, Fan, Deng, & Wang, 2014).

Tuttavia, anche per gli acidi fenolici, così come per i flavonoidi, alcuni studi osservazionali non mostrano alcuna relazione tra il consumo di caffè o tè ed il rischio di DMT2. Infatti, il Whitehall II Study, uno studio di coorte britannico, non ha osservato alcuna relazione tra consumo di caffè o di tè e rischio di DMT2, mentre riportava un più basso rischio quando il consumo di caffè e tè erano combinati (Hamer, Witte, Mosdøl, Marmot, & Brunner, 2008).

Pochi dati epidemiologici sono, invece, disponibili sulla relazione dei polifenoli della dieta e il controllo glicemico. I risultati di uno studio epidemiologico, condotto su circa 3.000 soggetti con DMT2, hanno evidenziato come il consumo di polifenoli totali e delle relative classi si associava a livelli più bassi di emoglobina glicosilata (HbA1c) rispetto ad un consumo basso/moderato (Vitale et al., 2016). Tali risultati sono in linea con quelli di altri studi osservazionali che hanno mostrato che un più alto consumo di caffè o tè si associa ad una riduzione significativa di insulinemia, glicemia, e ad un miglioramento dell'insulino-resistenza (Pham et al., 2014; R. M. Van Dam et al., 2004; Yarmolinsky et al., 2015).

Fattori di rischio cardio-metabolico

I polifenoli sono conosciuti per la loro attività antiossidante che non sarà discussa in questo documento. Negli ultimi anni, però, ai polifenoli sono stati attribuiti effetti favorevoli anche sul controllo di altri fattori di rischio cardio-metabolico quali peso corporeo, glicemia, profilo lipidico, pressione arteriosa e infiammazione (Figura 2).

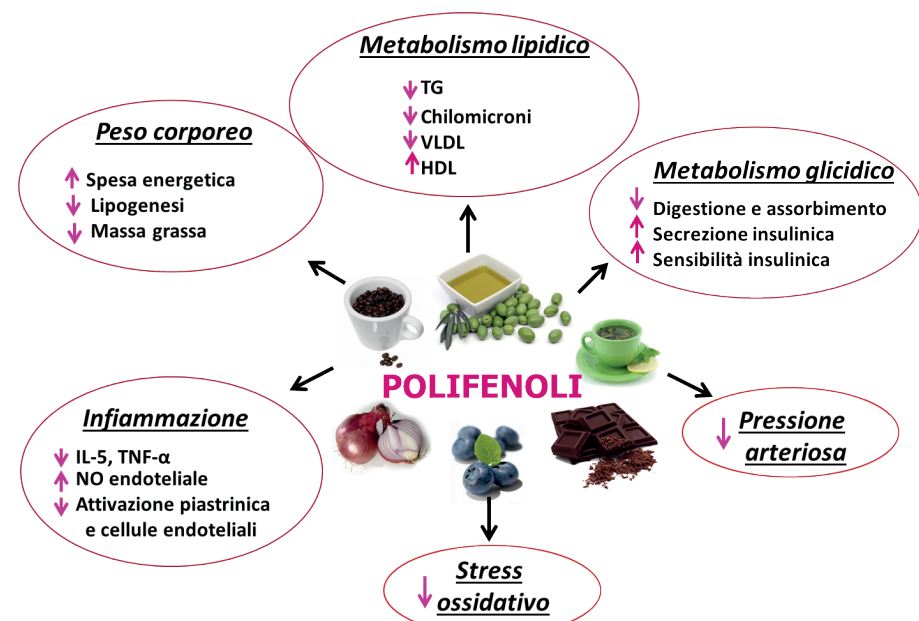


Figura 2. Possibili effetti dei polifenoli

Peso Corporeo

Negli ultimi anni i polifenoli hanno suscitato molto interesse scientifico per il loro possibile ruolo nella modulazione del metabolismo energetico e nella riduzione e controllo del peso corporeo.

I risultati di numerosi studi in vitro e in animali hanno, infatti, dimostrato che i polifenoli possono inibire la differenziazione degli adipociti, aumentare l'ossidazione degli acidi grassi e diminuire la loro sintesi, nonché aumentare la termogenesi e la spesa energetica ed inibire l'attività degli enzimi digestivi (Gu, Hurst, Stuart, & Lambert, 2011; Min et al., 2013; Shimoda et al., 2009; Stohs & Badmaev, 2016). Tuttavia, ad oggi, pochi studi hanno valutato la relazione tra consumo di polifenoli e peso corporeo nell'uomo. Inoltre, gli studi di intervento disponibili forniscono risultati poco consistenti e discordanti, a causa dell'ampia eterogeneità dei disegni sperimentali, delle caratteristiche e numerosità dei partecipanti agli studi, della durata e della fonte di polifenoli utilizzata.

Uno studio randomizzato e controllato in individui in sovrappeso ha mostrato che il consumo di 750 ml/die di succo di mela, contenente 802 mg di polifenoli totali, per una durata di 4 settimane, era in grado di ridurre il contenuto di grasso corporeo senza però modificare il peso, l'indice di massa corporea (IMC) e la circonferenza vita dei partecipanti (Barth et al., 2012). Diversamente, la supplementazione, in individui obesi, di 900 mg/die per 12 settimane di un estratto ottenuto da specifiche varietà di agrumi (Sinetrol XPur), fonte prevalentemente di flavanoni, ed in particolare di esperidina e naringina, determinava una riduzione significativa del peso corporeo (-3.8%), della circonferenza vita (-7.5%) e del grasso addominale (-9.7%), rispetto al placebo (Cases, Romain, Dallas, Gerbi, & Rouanet, 2015). In linea con questi risultati, la supplementazione di 1000 mg/die di un estratto ricco in flavonoidi derivanti da agrumi, tè verde e carote nere (HolisFiit), per un periodo di 16 settimane, induceva una perdita di peso dell'1.6% e della massa grassa del 5.3% rispetto al placebo (Romain, Alcaraz, Chung, & Cases, 2017). Al contrario, il consumo per 12 settimane di 500 ml al giorno di succo d'arancia contenente 250 mg di antocianine in soggetti obesi non diabetici non determinava alcun calo

ponderale ma riduceva il colesterolo totale ed LDL (Azzini et al., 2017).

Tra i flavonoidi, le catechine del tè verde rappresentano senza dubbio la classe di polifenoli maggiormente associata ad un miglioramento dei parametri antropometrici. I risultati di uno studio clinico, randomizzato e placebo controllato, hanno mostrato che il consumo di 2 tazze di tè verde al giorno, contenenti 886 mg di catechine, per 90 giorni, riduceva di 1.9 cm la circonferenza vita e di 1.2 kg il peso corporeo in individui asiatici in sovrappeso (H. Wang et al., 2010). Allo stesso modo, altri due studi di intervento della durata di 12 settimane, condotti sempre su popolazioni asiatiche, hanno dimostrato che il consumo di tè verde determinava una riduzione significativa del peso, dell'IMC, della circonferenza vita e del grasso addominale (Maki et al., 2008; Nagao et al., 2005). Anche la somministrazione di estratti di tè verde incapsulati, contenenti 800-870 mg di catechine, per un periodo di 8-12 settimane, riduceva significativamente il peso corporeo e l'IMC in soggetti obesi (Basu, Sanchez, et al., 2010; Brown et al., 2011; Chen, Liu, Chiu, & Hsu, 2016).

Al contrario, in altri studi clinici il consumo del tè verde o dei suoi estratti non ha mostrato alcun effetto benefico sui parametri antropometrici e sulla composizione corporea (Hursel, Viechtbauer, & Westerterp-Plantenga, 2009; Janssens, Hursel, & Westerterp-Plantenga, 2015; Stendell-Hollis et al., 2010).

La discordanza tra i risultati dei diversi studi è legata essenzialmente a due fattori importanti, quali la presenza o meno di caffeina nel tè verde o nei suoi estratti e l'etnicità dei partecipanti agli studi sperimentali.

Il tè verde, infatti, contiene naturalmente caffeina, un importante stimolante metabolico, in grado di influenzare il peso corporeo tramite diversi meccanismi, tra cui l'incremento del dispendio energetico e della termogenesi (Belza, Frandsen, & Kondrup, 2007). A questo proposito, una meta-analisi di 15 studi clinici, randomizzati e controllati, ha evidenziato che la somministrazione di catechine del tè verde contenente caffeina, ad una dose compresa tra 583 e 714 mg/die, per un periodo medio di 12 settimane, determinava una riduzione significativa, sebbene poco rilevante dal punto di vista clinico, del peso corporeo, dell'IMC e della circonferenza vita (Phung et al., 2010). Gli studi inclusi in questa meta-analisi che, invece, valutavano l'effetto delle catechine senza la concomitante somministrazione di caffeina, non mostravano alcun effetto benefico su nessuno dei parametri antropometrici valutati (Phung et al., 2010). Quanto all'etnicità delle popolazioni studiate, c'è da tener presente che i risultati ottenuti sulla popolazione caucasica sono ancor meno consistenti di quelli osservati nelle popolazioni asiatiche. Infatti, alcuni studi suggeriscono un effetto modulatore dell'etnicità della popolazione sull'attività termogenica del tè verde, legato a differenze nelle frequenze alleliche del recettore A2A per l'adenosina e ai polimorfismi della catecol-O-metiltransferasi tra le diverse etnie (Hursel et al., 2009). Il resveratrolo, uno dei principali polifenoli presenti nell'uva, nel vino e anche in alcuni frutti rossi, sembra anch'esso avere un ruolo nella regolazione del peso corporeo. I risultati di studi in vitro e in animali hanno dimostrato, infatti, che il resveratrolo può inibire la differenziazione dei pre-adipociti, diminuire la proliferazione degli adipociti, inibire la lipogenesi, stimolare la lipolisi e la beta ossidazione degli acidi grassi (S. Wang et al., 2014). Tuttavia, l'evidenza derivante da studi clinici sull'uomo è abbastanza limitata e inconsistente; inoltre i possibili effetti sulla regolazione del peso corporeo sembrano raggiungibili solo attraverso il consumo di resveratrolo sotto forma di supplemento dietetico (Poulsen et al., 2013; Timmers et al., 2011; Tomé-Carneiro et al., 2012).

Attualmente, la discordanza dei risultati degli studi clinici dovuta alle diverse etnie studiate, alla tipologia di assunzione, sotto forma di alimenti o di formulazioni nutraceutiche, e alla copresenza di diverse sostanze bioattive, non permette di trarre alcuna conclusione circa l'effetto benefico dei polifenoli sulla regolazione

del peso corporeo. Inoltre, i risultati degli studi sembrano suggerire un potenziale ruolo dei polifenoli nella prevenzione dell'aumento di peso corporeo piuttosto che nella riduzione del peso di per sé.

Glicemia

Diversi trial clinici hanno valutato gli effetti dei polifenoli di differenti fonti alimentari sul metabolismo glicidico ed insulinico in soggetti sani, con sindrome metabolica (SM) o con diabete tipo 2 riportando risultati discordanti. Le meta-analisi dei trial clinici a medio-lungo termine condotte sul consumo di polifenoli del tè verde, così come quelle condotte sul cacao e sul cioccolato fondente, o sui frutti rossi, hanno evidenziato risultati diversi a seconda dei criteri di selezione utilizzati per includere gli studi.

Per quanto riguarda il tè verde, ricco di flavan-3-oli quali le catechine, la metanalisi di Zheng (Zheng et al., 2013) di 22 trial clinici, su 1.584 soggetti sani e con SM, DMT2, obesi e sani, con durata dell'intervento variabile da 3 a 24 settimane, ha mostrato che la somministrazione di tè con o senza caffeina riduceva la glicemia a digiuno in media di 1.48 mg/dl senza avere alcun effetto sui livelli d'insulina a digiuno, sull'HbA1c o sull'indice HOMA di insulino-resistenza (Tabella 1). Tale risultato è stato confermato dalla meta-analisi di Liu et al. (Liu et al., 2013) di 17 trial clinici su soggetti sani, in sovrappeso/obesi e/o diabetici nella quale il consumo di tè verde o dei suoi estratti (catechine) mostrava anche un miglioramento significativo dell'HbA1c (Tabella 1). Per quanto riguarda gli effetti dei polifenoli del cacao sul metabolismo glicidico la meta-analisi di Hooper (Hooper et al., 2012) ha mostrato una riduzione significativa dell'insulina a digiuno e dell'indice HOMA in soggetti a rischio cardiovascolare, nei quali l'intervento, di durata ≤ 18 settimane, era effettuato non solo con cioccolato e/o cacao ma anche con flavan-3-oli estratti dal cacao (Tabella 1). Pertanto, i risultati di queste metanalisi sono concordi nell'affermare che i flavan-3-oli, presenti nel tè verde, nei suoi estratti e nel cioccolato, tendono a migliorare il metabolismo glicidico. Tale effetto è indipendente dalla caffeina e più evidente con dosi elevate di epigallocatechine (da 230 a 1.200 mg/die), cioè dosi sicuramente superiori a quelle che si possono consumare con la dieta.

Per quanto riguarda l'uva e il vino, il polifenolo più studiato è il resveratrolo, un fenolo presente in concentrazioni elevate nell'uva, a cui è attribuita una possibile azione anti-tumorale, anti-infiammatoria e anti-trombotica. I risultati dei trials clinici, sia di breve che di medio termine, sono concordi sugli effetti benefici indotti sulla glicemia dal consumo quotidiano di resveratrolo. La meta-analisi di Zhu et al. (Zhu, Wu, Qiu, Yuan, & Li, 2017) di 9 trials clinici su 283 soggetti con DMT2, con una durata dell'intervento da 4 a 12 settimane, ha mostrato che il resveratrolo riduceva significativamente la glicemia a digiuno (-5.52 mg/dl), i livelli di insulina (-0.64 U/mL) e l'indice HOMA (-0.52); nessun effetto era osservato, invece, sull'HbA1c (Tabella 1). Inoltre, l'analisi per sottogruppi mostrava che il miglioramento della glicemia a digiuno era maggiore a dosi elevate di resveratrolo (<100 mg/die vs ≥ 100 mg/die). Tuttavia prima di poter raccomandare il suo utilizzo bisognerebbe confermare l'efficacia del resveratrolo in studi con durata superiore a tre mesi, determinare la dose appropriata e, soprattutto, valutare i rischi legati alla sua somministrazione. I benefici della componente polifenolica dell'uva rossa e del vino nei pazienti con DMT2 sono stati confermati da due studi di intervento di breve-medio termine che hanno valutato, rispettivamente, l'effetto del consumo di un estratto di semi d'uva (600 mg) (Kar, Laight, Rooprai, Shaw, & Cummings, 2009) o gli effetti dell'intake di succo d'uva/vino/vino dealcolato (150 ml) (Queipo-Ortuño et al., 2012). Il primo ha riportato una riduzione significativa della fruttosamina mentre il secondo un miglioramento della glicemia ed insulinemia a digiuno e dell'HbA1c. Altri 2 studi di breve-medio

termine, quello di Urquiaga (Urquiaga et al., 2015) e di Chiva-Blanch (Chiva-Blanch et al., 2012), nei quali è stato valutato, rispettivamente, l'effetto di un intervento con vinaccia d'uva rossa (20 g) o di vino rosso/vino dealcolato, hanno osservato una riduzione dell'insulinemia a digiuno e in fase postprandiale in soggetti con sindrome metabolica o ad alto rischio cardiovascolare. I benefici osservati negli studi sopra riportati sono stati attribuiti alla presenza di resveratrolo contenuto negli estratti d'uva e del vino. Recentemente, però, uno studio in acuto, in soggetti sani, ha osservato una riduzione del 31% della risposta insulinemica postprandiale ($p < 0.05$), del 18% dell'insulina secrezione ($p < 0.016$) e del 36% dell'indice di insulino sensibilità dopo un pasto standard preceduto dall'assunzione di una bevanda a base di estratti di vinaccia, ricca di antocianidine, ma senza resveratrolo (Costabile et al., 2018). I risultati dei diversi studi suggeriscono che i polifenoli dell'uva e del vino migliorano vari parametri del metabolismo glicidico (glicemia a digiuno, insulinemia, emoglobina glicata) ma non è possibile attribuire a singole frazioni, in particolare al resveratrolo, tali effetti.

Infine, uno studio, controllato e randomizzato, in individui ad alto rischio di DMT2, ha osservato una riduzione significativa delle concentrazioni plasmatiche di glucosio, un aumento della fase precoce della secrezione di insulina e un miglioramento della sensibilità insulinica in risposta a una curva da carico orale di glucosio (OGTT) dopo 8 settimane d'intervento con una dieta ricca in polifenoli (circa 3 g/die), a base di alimenti e bevande naturali, rispetto ad una dieta di controllo povera in polifenoli (Bozzetto et al., 2015).

Gli effetti dei polifenoli sul metabolismo glicidico necessitano di essere confermati da ulteriori studi a più lungo termine e su campioni di popolazioni più ampie. La plausibilità dei benefici sul metabolismo glicidico dei polifenoli sembra essere giustificata dai meccanismi d'azione: ridotta digestione ed assorbimento di carboidrati per inibizione degli enzimi α -glucosidasi e del trasporto intestinale del glucosio, aumentata utilizzazione di glucosio insulino-mediata a livello delle cellule muscolari per attivazione del trasportatore di glucosio GLUT-4, riduzione della produzione di glucosio a livello epatico, aumento della secrezione di insulina (Kim, Keogh, & Clifton, 2016).

Lipidi

Diversi studi suggeriscono che i benefici dei polifenoli sul rischio cardiovascolare sono mediati dalla loro capacità di ridurre i livelli del colesterolo LDL e di aumentare il colesterolo HDL. I risultati di studi in vitro e su animali hanno, infatti, mostrato che i polifenoli riducono le lipoproteine contenenti Apo B e aumentano i livelli del colesterolo HDL. Ciò è stato osservato in particolare per le proantocianidine, che rappresentano uno dei polifenoli più abbondanti nell'alimentazione umana (Bladé, Arola, & Salvadó, 2010).

Il cacao e il cioccolato, come precedentemente riportato, sono una fonte importante di polifenoli, in particolare di flavan-3-oli quali catechine, antocianine e proantocianidine. Gli effetti a breve-medio termine dei polifenoli del cacao sui lipidi sono stati valutati in tre meta-analisi di trials clinici, controllati e randomizzati, nei quali il contenuto di flavan-3-oli variava da 166 a 2.110 mg/die (Hooper et al., 2012; Jia et al., 2010; Tokede, Gaziano, & Djoussé, 2011) (Tabella 2). La prima meta-analisi (Jia et al., 2010) di 8 studi d'intervento della durata da 2 a 18 settimane, su un campione di 215 partecipanti, ha mostrato che il consumo di cacao/cioccolato fondente riduceva significativamente il colesterolo LDL (-5.87 mg/dl) e solo marginalmente il colesterolo totale (-5.82 mg/dl) (Tabella 2). La metanalisi di Tokede et al. (Tokede et al., 2011) di 10 trial clinici su 320 partecipanti, con una durata da 2 a 12 settimane, ha riportato una riduzione significativa sia del colesterolo

totale (-6.23 mg/dl) che delle LDL (-5.90 mg/dl) e nessun effetto per le HDL e i trigliceridi (Tabella 2). Infine, la meta-analisi di Hooper et al. (Hooper et al., 2012) di 21 studi d'intervento della durata di 2-18 settimane, su soggetti sani, dislipidemic e ad alto rischio cardiovascolare, che valutavano gli effetti di cioccolato e/o cacao ma anche di flavan-3-oli estratti dal cacao sul metabolismo lipidico, ha mostrato una diminuzione ai limiti della significatività del colesterolo LDL (-3 mg/dl), più marcata negli studi a breve termine (<3 settimane), e un aumento del colesterolo HDL (+1 mg/dl), soprattutto in studi di lunga durata (Tabella 2) e una riduzione non significativa dei livelli di trigliceridi a digiuno. Nessuna influenza sui lipidi era osservata, invece, quando l'analisi valutava l'effetto della dose di epicatechine somministrata e/o la composizione in nutrienti del trattamento vs il controllo. Complessivamente, i risultati di queste meta-analisi suggeriscono che i polifenoli del cacao influenzano beneficamente il profilo lipidico anche se le differenze tra i diversi trial clinici sono abbastanza ampie. I benefici dei polifenoli del cacao e del cioccolato fondente sul profilo lipidico osservati nei vari studi vanno, comunque, interpretati con cautela in quanto potrebbero essere dovuti ad altre sostanze bioattive, alla qualità dei grassi, come ad esempio la presenza di acido stearico nel cioccolato e nel cacao ma non nel controllo, oppure al diverso contenuto in grassi saturi tra intervento e controllo. Infatti, nella meta-analisi di Hooper, l'effetto sui lipidi dei polifenoli era annullato quando l'analisi teneva conto della composizione in nutrienti del trattamento e del controllo.

Per quanto riguarda il tè, gli studi su animali mostrano che le catechine di questa bevanda inibiscono gli enzimi coinvolti nella biosintesi dei lipidi e l'assorbimento intestinale di colesterolo (Koo & Noh, 2007; Lee & Jia, 2015). Nell'uomo gli effetti dei flavonoidi del tè sul profilo lipidico sono, però, abbastanza controversi a causa, probabilmente, dei differenti tipi di tè utilizzati nei diversi trial clinici. Una meta-analisi di 14 studi d'intervento su oltre 1.136 soggetti ha mostrato che il consumo di tè verde e/o degli estratti di tè riduceva significativamente i livelli plasmatici di colesterolo totale (-7.20 mg/dl) e delle LDL (-2.19 mg/dl), ma non quelli delle HDL (Zheng et al., 2011) (Tabella 2). Più recentemente uno studio, controllato e randomizzato, in doppio cieco, che aveva come obiettivo primario di valutare l'effetto delle catechine estratte dal tè verde sui markers di rischio del cancro della mammella in donne in post-menopausa, ha mostrato che la supplementazione giornaliera di 1315 mg di catechine (843 mg di EGCG) ad un anno dal trattamento riduceva significativamente il colesterolo totale (-2.1%), le LDL (-4.1%) e il colesterolo non HDL (-3.1%) (Samavat et al., 2016). L'effetto era più evidente nelle donne con livelli di colesterolo prima dell'intervento ≥ 200 mg/dl nelle quali la riduzione del colesterolo totale e LDL raggiungeva rispettivamente l'8.5% e il 12.4%. Al contrario una meta-analisi di 15 studi d'intervento della durata di almeno 3 settimane, condotta su oltre 600 soggetti sani, con lieve ipercolesterolemia, con DMT2 e con malattia coronarica, ha mostrato che il consumo di tè nero o dei suoi estratti riduceva significativamente i livelli di LDL colesterolo (-5.57 mg/dl) ma non influenzava i livelli di colesterolo totale e HDL (D. Wang, Chen, Wang, Liu, & Lin, 2014) ed era dose indipendente (Tabella 2). Pertanto, i risultati di queste meta-analisi suggeriscono che il tè verde, ma non quello nero, migliora il profilo lipidico. Tuttavia, anche in questo caso, i dati vanno interpretati con cautela in quanto solo pochi degli studi inclusi nelle metanalisi presentano una metodologia di elevata qualità.

L'olio extravergine d'oliva rappresenta il condimento per eccellenza della dieta mediterranea ed una fonte importante di polifenoli. I suoi effetti benefici sul rischio cardiovascolare sono in gran parte dovuti all'elevato contenuto in MUFA ma in parte anche al suo contenuto in polifenoli. Infatti, gli studi che hanno confrontato l'effetto dell'olio di oliva con altri oli ricchi in MUFA, ad esempio l'olio di semi di girasole e l'olio di semi

di lino, che non contengono polifenoli o ne contengono quantità molto basse, hanno mostrato la superiorità dell'olio di oliva di ridurre il colesterolo totale, di aumentare il colesterolo HDL e diminuire la concentrazione delle LDL ossidate (Raeisi Dehkordi et al., 2018). I principali polifenoli contenuti nell'olio extravergine d'oliva sono l'idrossitirosolo e l'oleuropeina, due molecole con proprietà antiossidanti riconosciute con *Health Claim* dall'EFSA. Una recente meta-analisi di 26 studi d'intervento, dei quali 12 hanno confrontato gli effetti dell'olio di oliva a basso contenuto in polifenoli rispetto ad uno ad alto contenuto sui livelli plasmatici dei lipidi, ha confermato la capacità dei polifenoli dell'olio d'oliva di ridurre la colesterolemia totale (in media -4.5 mg/dl) e aumentare il colesterolo HDL (in media di 2.37 mg/dl) (George et al., 2018) (Tabella 2). I risultati di questa metanalisi sono solidi in quanto la maggior parte degli studi inclusi sono a basso-medio rischio di bias e, complessivamente, suggeriscono che i polifenoli dell'olio di oliva hanno effetti benefici sul profilo lipidico oltre che su quello antiossidante. E' da sottolineare, però, che gran parte degli studi inclusi nella metanalisi derivano solo da due coorti dell'area mediterranea europea partecipanti agli studi EUROLIVE e VOH; pertanto, i benefici dei polifenoli dell'olio di oliva necessitano di essere confermati da studi condotti su popolazioni non mediterranee e che abbiano una durata più lunga di quelli finora disponibili in modo da poter valutare anche la loro sostenibilità nel lungo termine.

Un'altra importante fonte di polifenoli è rappresentata dalla frutta, in particolar modo dalle bacche. In soggetti sani normopeso/sovrappeso è stato osservato un aumento significativo del colesterolo HDL (+ 5.2%) a seguito del consumo, per 8 settimane, di una combinazione di bacche (50 g/die di mirtilli, 25 g/die di mirtilli rossi, 50 g/die di ribes nero e purea di fragole, 35 g/die di aronia e succo di lampone) che forniva un intake totale giornaliero di 837 mg di polifenoli, principalmente antocianidine e procianidine (Erlund et al., 2008). Parimenti, un consumo giornaliero di succo di mirtillo a basso contenuto calorico (250 ml/giorno), ricco di flavonoli, antociani e proantocianidine, aumentava le concentrazioni plasmatiche dell'HDL (+ 8.6%) in soggetti maschi con obesità addominale (Ruel et al., 2006).

Nei soggetti affetti da sindrome metabolica, un supplemento per 8 settimane di 50 g die di un liofilizzato di fragole ha mostrato di ridurre del 10% il colesterolo totale e dell'11% le LDL rispetto al controllo (Basu, Fu, et al., 2010). Nessun cambiamento significativo nei lipidi plasmatici è stato, invece, riportato per altri frutti come mirtilli (Basu et al., 2011; Stull, Champagne, Cash, Johnson, & Cefalu, 2010) e polvere di uva (Barona et al., 2012).

Gli effetti dei polifenoli sulla lipemia postprandiale, un fattore di rischio cardiovascolare indipendente, sono stati valutati in un trial clinico di 6 settimane condotto su soggetti in sovrappeso e iperlipidemic di ambo i sessi. In questo studio il consumo di una bevanda contenente un liofilizzato di fragole (338 mg di polifenoli) rispetto ad una bevanda placebo induceva una più bassa risposta dei trigliceridi ad un pasto ricco in grassi sia all'inizio che dopo 6 settimane dall'intervento.

Nessun effetto veniva, invece, osservato sulle concentrazioni dei lipidi a digiuno (Burton-Freeman, Linares, Hyson, & Kappagoda, 2010).

Anche i flavonoidi contenuti negli agrumi quali la naringina e l'esperidina, sono stati indicati come potenziali agenti ipo-colesterolemizzanti (Benavente-García & Castillo, 2008). In una popolazione di uomini sani di mezza età moderatamente sovrappeso, il consumo per 4 settimane di succo d'arancia (500 ml/die contenente 292 mg di esperidina) o di una bevanda addizionata con esperidina pura (dose equivalente) non ha, però, influenzato i livelli di colesterolo totale, LDL e HDL rispetto al gruppo controllo (Morand et al., 2011).

Risultati simili sono stati osservati nello studio di Demonty et al. (Demonty et al., 2010).

Gli studi indirizzati a valutarne gli effetti ipo-lipidemizzanti dei polifenoli dell'uva e vino, con particolare attenzione alle varietà rosse, hanno riportato risultati diversi a seconda della somministrazione dell'estratto d'uva e delle caratteristiche cliniche dei partecipanti. In particolare, due studi di Castilla et al. (Castilla et al., 2006, 2008) hanno mostrato una diminuzione dei livelli plasmatici di colesterolo totale, LDL e Apo B-100 ed un aumento delle HDL e dell'apo A-1 dopo 14 giorni di supplementazione con 100 ml/die di succo concentrato d'uva della varietà "Bobal" (640 mg di polifenoli) in soggetti sani e in pazienti emodializzati. Invece la supplementazione di succo d'uva della varietà Concord, per 2 settimane in soggetti sani e/o con coronaropatia incrementava la trigliceridemia a digiuno e non influenzava le concentrazioni plasmatiche di colesterolo totale, LDL e HDL, rispetto al controllo (O'Byrne, Devaraj, Grundy, & Jialal, 2002; Stein, Keevil, Wiebe, Aeschlimann, & Folts, 1999; Vita, Vitseva, Varghese, Freedman, & Albers, 2004). Un supplemento giornaliero di 350 mg di estratto di uva intera per 6 settimane in individui in sovrappeso pre-ipertesi e/o pre-diabetici, riduceva il colesterolo totale, aumentava l'HDL ma non influenzava il colesterolo LDL e i trigliceridi (Evans, Wilson, & Guthrie, 2014) mentre Razavi et al (Razavi et al., 2013) ha riportato che un supplemento di 200 mg di estratto di semi d'uva riduceva sia il colesterolo totale che le LDL. Infine, la review sistematica di Woerdeman J et al (Woerdeman et al., 2017) che ha valutato gli effetti dei polifenoli dell'uva sul profilo lipidico in individui con SM ha mostrato una riduzione del colesterolo totale solo in due dei quattro studi di alta qualità. Ad oggi, quindi, non vi sono dati convincenti che i polifenoli dell'uva possano influenzare positivamente i livelli lipidici in individui sani e con alterazioni metaboliche.

Per quanto riguarda il resveratrolo, una meta-analisi di 7 studi d'intervento, su 282 soggetti diabetici, dislipidemic, ipertesi e con coronaropatia, ha mostrato che la sua supplementazione non influenzava nessuno dei parametri lipidici valutati indipendentemente dalla dose di resveratrolo utilizzata, dalla durata della supplementazione o dallo condizione di rischio cardiovascolare della popolazione studiata. Pertanto, le attuali evidenze scientifiche escludono un effetto ipo-lipidemizzante del resveratrolo (Sahebkar, 2013) (Tabella 2).

Recentemente anche i polifenoli delle mele, prevalentemente le procianidine, hanno mostrato un potenziale effetto ipolipidemizzante. La supplementazione di polifenoli estratti sia dalle mele che della foglia del melo, somministrati in capsule, alla dose di 600 mg/die (150 mg x 4 volte/die), riduceva significativamente il colesterolo totale e delle LDL in soggetti moderatamente obesi (Shimasaki, Kanda, Ohtake, Nagasako-Akazome, & Kobayashi, 2011). Al contrario, altri studi nei quali sono stati valutati, rispettivamente, l'effetto di succo di mela (Soriano-Maldonado, Hidalgo, Arteaga, de Pascual-Teresa, & Nova, 2014) o di liofilizzato di mele ad alto contenuto in polifenoli (1.430 mg polifenoli) (Auclair et al., 2010) o di una bevanda alla mela contenente 600 mg di polifenoli (Shimasaki et al., 2011), non hanno mostrato alcun effetto sui livelli dei lipidi sierici in soggetti sani, con iperlipidemia o in sovrappeso/obesi.

Tutti gli studi finora riportati hanno valutato l'effetto ipolipidemizzante dei polifenoli contenuti in un singolo alimento. Recentemente, uno studio d'intervento controllato e randomizzato, condotto su soggetti affetti da SM, della durata di 8 settimane, che ha utilizzato una dieta a base di alimenti naturali ricchi di polifenoli (circa 3 g/die), piuttosto che un singolo alimento o singole molecole, ha osservato una riduzione significativa della trigliceridemia a digiuno e nel periodo post-prandiale, ma nessun effetto sul colesterolo LDL e HDL (Annuzzi et al., 2014).

I risultati contrastanti degli studi finora disponibili non permettono di trarre alcuna conclusione sull'effetto

ipolipidemizzante dei polifenoli, tuttavia alcuni meccanismi d'azione dei polifenoli supportano tale effetto. Studi in animali e in modelli cellulari *vitro*, infatti, hanno mostrato che i polifenoli sono in grado di inibire la lipasi pancreatica riducendo così la digestione dei grassi, l'assorbimento del colesterolo, la secrezione dei chilomicroni e delle LDL per la ridotta disponibilità lipidica negli epatociti (Buchholz & Melzig, 2015) e modulare il metabolismo lipidico a livello epatico (Rottiers & Näär, 2012).

In conclusione, i risultati degli studi d'intervento non mostrano alcun beneficio del resveratrolo sul profilo lipidico mentre quelli delle meta-analisi degli studi d'intervento suggeriscono un effetto favorevole dei polifenoli contenuti nel tè, nel cacao, nel cioccolato fondente e nell'olio d'oliva. Tali effetti necessitano, però, di essere confermati in ulteriori studi di alta qualità su campioni di popolazione con caratteristiche cliniche omogenee e con diverse dosi di polifenoli al fine da stabilire la dose efficace.

Pressione arteriosa

Il controllo ottimale della pressione arteriosa (PA) riduce l'incidenza delle complicanze cardiovascolari anche nei soggetti i cui valori pressori sono solo lievemente alterati e per i quali le modificazioni dello stile di vita, dieta e attività fisica, spesso trascurate nella pratica clinica, sono da sole sufficienti a migliorarli. Negli ultimi anni diversi studi osservazionali hanno suggerito un possibile effetto favorevole dei polifenoli sulla PA sistolica (PAS) e diastolica (PAD). Lo studio TOSCA.it, uno studio osservazionale già precedentemente citato, ha mostrato una relazione inversa tra l'intake dei polifenoli della dieta abituale, in particolare flavonoidi e acido fenolico, e i livelli di PA in un ampio campione di pazienti con DM2 (Vitale et al., 2016). Uno studio trasversale, condotto su un campione di 218 donne di età superiore a 70 anni, ha mostrato che il più alto consumo di tè o di acido 4-O-metilgallico (biomarker d'intake di tè) si associa ad una PA sistolica e diastolica significativamente più basse (Hodgson et al., 2005).

I risultati dei trial clinici acuti e cronici risultano, però, discordanti. Due studi controllati, randomizzati, crossover, con i quali è stato valutato l'effetto acuto dell'assunzione di acido clorogenico, il principale polifenolo del caffè verde, sulla PA in soggetti sani, hanno fornito risultati opposti. Lo studio di Boon et al (Boon, Croft, Shinde, Hodgson, & Ward, 2017) ha riportato che l'ingestione di 18 g di caffè sia con caffeina (300 mg di CGA) che decaffeinato (287 mg di CGA), rispetto al controllo, non migliorava la PA a distanza di 1 e 2 ore dall'ingestione. Lo studio di Mubarak A et al (Mubarak et al., 2012) ha, invece, osservato una riduzione della PAS (-2.41 mmHg) e della PAD (-1.53 mmHg) tra il 60° e 150° minuto dall'ingestione di 400 mg di acido clorogenico (equivalente a 2 tazze di caffè).

Lo studio di Mathew AS et al (Mathew, Capel-Williams, Berry, & Hall, 2012) ha mostrato che l'ingestione di una bevanda a base di polifenoli estratti dal melograno, consumata insieme ad un pasto standard ricco in grassi, preveniva l'aumento della PAS nel periodo postprandiale in un piccolo campione di soggetti sani. Infine, la metanalisi di Gang Liu et al. (G. Liu et al., 2014), di 6 studi non ha osservato alcun effetto sulla variazione della PAS e PAD nelle 24 dall'ingestione del tè.

Un numero considerevole di studi clinici ha valutato altresì gli effetti cronici dei polifenoli contenuti in diverse bevande ed alimenti o dei loro estratti sulla pressione arteriosa in soggetti sani e in individui con malattie cardiovascolari. La meta-analisi di Liu et al. (G. Liu et al., 2014) prima riportata, che include 25 studi d'intervento, di durata compresa tra 1 e 24 settimane, su un campione di 1.476 soggetti, ha mostrato che il consumo a lungo termine di tè riduceva in media di 1.8 mmHg la PAS e di 1.4 mmHg quella diastolica (Tabella

3). L'effetto favorevole del tè verde sulla riduzione della PA è stato confermato da un'altra metanalisi di 13 studi della durata di 3-12 settimane, su un campione di 1.367 soggetti (Peng et al., 2014) (Tabella 3).

I possibili effetti dei polifenoli del cacao o dei loro estratti sul controllo della PA sono stati valutati in 2 meta-analisi di trial clinici randomizzati e controllati mostrando una riduzione significativa della PAS (-4.5 e -3.2 mmHg, rispettivamente) e della PAD (-2.5 e -2.0 mmHg, rispettivamente) dopo l'assunzione dei flavanoli del cacao in dosi variabili da 30 a 1000 mg/die in studi della durata di 2-18 settimane (Desch et al., 2010; Ried, Frank, & Stocks, 2009). In particolare, Ried et al. (Ried et al., 2009) hanno osservato la riduzione della PA in soggetti ipertesi e pre-ipertesi, ma non in quelli normotesi (Tabella 3). La meta-analisi di Hooper (Hooper et al., 2012) ha riportato, invece, una riduzione significativa della PA media (-1.64 mm Hg) e della PAD (-1.60 mm Hg) ma non di quella sistolica (-1.50) ed un miglioramento della funzione endoteliale. Recentemente, Rodriguez-Mateos et al (Rodriguez-Mateos et al., 2018) ha valutato l'effetto sulla PA dell'ingestione per un mese di due miscele di flavanoli estratti dal cacao a diverso grado di polimerizzazione, una DP1-10 contenente 130 mg del monomero epicatechina e 560 mg di procianidine e l'altra DP2-10 contenente solo 20 mg di epicatechina e 540 mg di procianidine. Lo studio ha mostrato che, rispetto al controllo, solo la miscela DP1-10 migliorava significativamente la funzione endoteliale, la rigidità vasale e la PAS (-6.7 mmHg; 95% IC -12.6, -0.9 mmHg) in soggetti sani, suggerendo che l'effetto protettivo cardiovascolare dei flavanoli è mediato prevalentemente dalla componente monomeric.

Gli effetti dei polifenoli dell'uva sulla PA sono stati valutati in 3 meta-analisi. La meta-analisi di Shao-Hua Li et al. (Li, Zhao, Tian, Chen, & Cui, 2015), che include 10 studi d'intervento della durata di 2-16 settimane su soggetti sani, ipertesi e con sindrome metabolica, nei quali la dose di polifenoli testata varia da 150 mg/d a 1.400 mg/die, ha mostrato che l'assunzione di polifenoli dell'uva rispetto al controllo riduceva significativamente la PAS di 1.48 mmHg (Tabella 3). L'effetto era maggiore per dosi di polifenoli basse (<733 mg/die) e nei pazienti con SM, mentre nessuno effetto era osservato sulla PAD. Risultati simili sono stati riportati dalla meta-analisi di Feringa et al (Feringa, Laskey, Dickson, & Coleman, 2011) che include 9 studi d'intervento randomizzati e controllati di cui 7 valutano gli effetti dei polifenoli estratti dai semi d'uva (Tabella 3). Infine, la meta-analisi di Zhang et al. (Zhang et al., 2016) di 16 trial clinici su 810 soggetti, ha riportato che il consumo di un supplemento di estratti di semi d'uva (da 100 a 2000 mg/die), ricchi di flavonoidi, resveratrolo e acidi fenolici, per un periodo medio di 8 settimane, riduceva significativamente di 6.0 mmHg la PAS e di 2.8 mmHg la PAD, l'effetto era, inoltre, più consistente nei soggetti obesi e nei pazienti con sindrome metabolica (Tabella 3).

Complessivamente i risultati delle meta-analisi e dei trials clinici supportano il ruolo benefico dei polifenoli dell'uva sulla pressione arteriosa, soprattutto sistolica, sebbene ulteriori studi randomizzati e controllati, di più lunga durata e con diverse dosi di polifenoli sono necessari per stabilire in modo definitivo se i polifenoli estratti dai semi d'uva sono in grado di migliorare la PA.

Diversi trials clinici hanno valutato gli effetti sulla PA dei polifenoli contenuti nei frutti rossi quali acidi fenolici, tannini, antocianine e antocianidine. La supplementazione di un estratto di ribes per 3 settimane in sportivi (Cook, Myers, Gault, Edwards, & Willems, 2017) o di succo di mirtillo per 8 settimane in soggetti con SM (Basu et al., 2011) non influenzava i livelli di PA; al contrario la supplementazione di frutti di bosco in individui a rischio cardiovascolare (Erlund et al., 2008) o di una miscela di frutti rossi in soggetti ipertesi (Tjelle et al., 2015) o di succo di melograno in individui sani (Lynn, Hamadeh, Leung, Russell, & Barker, 2012) induceva una riduzione significativa della PA sia sistolica che diastolica o solo sistolica. Anche gli effetti sulla

PA dell'esperidina, un flavonolo contenuto nei limoni e nelle arance, sono controversi. La supplementazione per 6 settimane di esperidina estratta dal succo di limone (450 mg/d) non aveva alcun effetto sulla PA in soggetti sovrappeso rispetto al controllo (Salden et al., 2016). Al contrario, il consumo di 500 ml di succo d'arancia contenenti da 292 a 745 mg di esperidina migliorava la PAS (Rangel-Huerta et al., 2015) o quella diastolica (Morand et al., 2011). I risultati degli studi sugli effetti dei polifenoli dei frutti rossi sulla PA sono controversi e non permettono al momento di trarre conclusioni sulla loro efficacia.

Per quanto riguarda i polifenoli dell'olio di oliva, i loro effetti sulla PA sono stati ampiamente studiati in numerosi trial clinici. Fito et al. (Fitó et al., 2005), ad esempio, ha riportato, in pazienti ipertesi con malattia coronarica stabile, una diminuzione di 2.53 mmHg della PAS dopo il consumo di 50 ml di olio di oliva ad alto contenuto fenolico rispetto a quello a basso contenuto fenolico. Moreno-Luna et al (Moreno-Luna et al., 2012) ha osservato che il consumo per 2 mesi di olio d'oliva ricco in polifenoli (30 mg/di) riduceva significativamente di 7.91 mm Hg la PAS e di 6.65 mm Hg la PAD in giovani donne normotese o con ipertensione di 1° grado. Tale effetto è stato confermato recentemente da Lockyer et al (Lockyer, Rowland, Spencer, Yaqoob, & Stonehouse, 2017) in soggetti maschi con pre-ipertensione dopo la somministrazione di 136 mg di oleuropeina e 6 mg di idrossitiroso, i principali polifenoli estratti dalle foglie e dai frutti dell'olivo.

I risultati di questi studi suggeriscono un ruolo benefico dei polifenoli della dieta sulla pressione arteriosa riconducibile al miglioramento dei due principali meccanismi di vaso-protezione endoteliale: la formazione di ossido nitrico e la risposta del fattore di iperpolarizzazione endotelio derivato (EDHF) responsabile, appunto, della vasodilatazione endoteliale.

In conclusione, i risultati delle meta-analisi degli studi d'intervento suggeriscono che i polifenoli contenuti nel tè, nel cacao, nel cioccolato fondente e nell'uva hanno effetti favorevoli, seppure di entità differente, sulla pressione arteriosa riconducibili alla protezione endoteliale. Tuttavia, ulteriori studi randomizzati e controllati, di più lunga durata e con diverse dosi di polifenoli sono necessari per stabilire in modo definitivo se tali polifenoli sono in grado di migliorare la pressione arteriosa.

Infiammazione

Evidenze scientifiche indicano che l'infiammazione cronica di basso grado, detta anche infiammazione subclinica, attiva una serie di processi che sono responsabili dello sviluppo delle malattie cronico-degenerative, in primis del diabete mellito tipo 2 e delle malattie cardiovascolari. Un limitato numero di studi d'intervento, randomizzati e controllati, ha valutato gli effetti della somministrazione di polifenoli di diverse fonti alimentari sull'infiammazione in soggetti sani, atleti, o con fattori di rischio cardiovascolare o con patologie croniche riportando risultati contrastanti.

Lo studio di Edirisinghe et al (Edirisinghe et al., 2011) ha mostrato che l'assunzione di una bevanda arricchita con polvere di fragole essiccate e congelate induceva, dopo 6 ore, la riduzione significativa di interleuchina 6 (IL-6) e della proteina C reattiva (PCR) in 24 soggetti adulti in sovrappeso. Effetti analoghi sono stati registrati in 20 ciclisti allenati che avevano assunto, prima dell'esercizio fisico, un pasto a base di banane ad alto contenuto di polifenoli rispetto ad un pasto isoglicidico e isocalorico (Nieman, Gillitt, Sha, Esposito, & Ramamoorthy, 2018), o in volontari sani dopo 48 ore dall'assunzione di succo d'uva rispetto ad una bevanda di controllo isocalorica e isoglicidica (Toscano et al., 2015). L'assunzione di succo di mirtillo da parte di 21 corridori allenati, a partire da 5 giorni prima dell'esercizio (mezza maratona) fino a 2 giorni

successivi, mostrava, invece, un moderato incremento della PCR indicativo di un peggioramento dello stato infiammatorio. I risultati di questo esiguo numero di studi sembrano indicare un trend di miglioramento degli indici infiammatori nelle 48 ore successive all'assunzione di alimenti ricchi in polifenoli, tuttavia per poter asserire con certezza che il consumo acuto di polifenoli ha effetti benefici sull'infiammazione sono necessari ulteriori studi con un numero maggiore di soggetti.

Gli effetti a breve e medio termine dei polifenoli della frutta (flavonoli e antocianidine) sull'infiammazione sono stati valutati in studi di durata variabile da 1 a 4 settimane e con dosi di polifenoli molto variabili. L'intervento con preparati a base di mirtilli, uva, ramno, mela e melagrana ha mostrato, in adulti sani o con insulino-resistenza o con fattori di rischio cardiovascolare, una riduzione significativa degli indici di infiammazione, che includevano IL-6, PCR e Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), in ben sei studi (Guo et al., 2014; Hosseini, Saedisomeolia, Wood, Yaseri, & Tavasoli, 2016; Larmo et al., 2009; Mathison, Kimble, Kaspar, Khoo, & Chew, 2014; Ono-Moore et al., 2016; Zern et al., 2005), e nessuna significativa differenza nei livelli circolanti di tali marcatori in tre studi (Barona et al., 2012; Siefker & DiSilvestro, 2006; Soriano-Maldonado et al., 2014). Inoltre, Karlsen et al (Karlsen et al., 2010) hanno riportato, dopo assunzione di 330 mL di succo di mirtilli per quattro settimane, una riduzione significativa dei livelli di IL-6 e PCR associata ad un inaspettato aumento dei livelli di TNF- α in 31 soggetti con fattori di rischio cardiovascolare. Tuttavia, il rapporto TNF- α /IL-10 rimaneva invariato nel gruppo di intervento, suggerendo che il sorprendente incremento del TNF- α possa rappresentare un risultato spurio.

Negli studi di durata superiore a quattro settimane (5 settimane –18 mesi), l'intervento con preparati a base di uva, uva passa, fragole, mirtilli, agrumi, aronia e melagrana ha mostrato, in una popolazione di adulti sani, individui con fattori di rischio coronarico o con malattia renale terminale, una riduzione significativa degli indici di infiammazione in sei studi (Dallas et al., 2014; Loo et al., 2016; Puglisi et al., 2008; Schell et al., 2017; Shema-Didi et al., 2012; Sohrab et al., 2014), e nessuna significativa differenza nei livelli circolanti di tali marcatori in altri nove (Basu et al., 2011; Davidson et al., 2009; Ellis, Edirisinghe, Kappagoda, & Burton-Freeman, 2011; McNulty et al., 2011; Paquette et al., 2017; Stockler-Pinto, Moreira, Leal, Janiques, & Mafra, 2014; Stull et al., 2010; Tappy, Gugolz, & Wursch, 1996; Zunino et al., 2012).

Uno studio cross-over della durata di 9 settimane, condotto su 24 adulti obesi che assumevano un liofilizzato d'uva ad intervalli di 3 settimane (Zunino et al., 2012), non mostrava differenze nei livelli circolanti di citochine rilasciate dalle cellule T nel gruppo assegnato al liofilizzato d'uva rispetto al gruppo placebo, ma mostrava un aumento di IL-1 β e IL-6 nel surnatante di cellule mononucleate periferiche attivate con liposaccaridi (LPS). Tali risultati suggeriscono che l'uva nella dieta può aumentare la sensibilità dei monociti in una popolazione a maggior rischio di sviluppare infezioni. Inoltre, una meta-analisi di 5 trials randomizzati, che includevano complessivamente 427 individui (Sahebkar, Simental-Mendía, Giorgini, Ferri, & Grassi, 2016), non ha riportato variazioni significative della PCR dopo un intervento con succo di melagrana. Nel complesso, tenendo conto della diversità delle fonti alimentari dei polifenoli, della durata dell'intervento e delle condizioni metaboliche dei partecipanti agli studi, nonostante un discreto numero di evidenze siano in favore della diminuzione degli indici di infiammazione con supplementi di frutta somministrati in differenti formulazioni, il potere anti-infiammatorio dei polifenoli derivati dalla frutta necessita, tuttavia, di essere confermato attraverso studi condotti su campioni di popolazione più grandi e con una durata dell'intervento più lunga.

Il cacao rappresenta l'alimento che in assoluto ha il maggior contenuto in polifenoli; tra questi le epicatechine sono quelle rappresentate in percentuale più elevata. Quattro studi che hanno comparato gli effetti del consumo di preparati a base di cacao rispetto ad un alimento di controllo (latte scremato o bevanda placebo) (Decroix et al., 2017; Monagas et al., 2009; Rassaf et al., 2016; Sarriá et al., 2014) non hanno osservato alcuna variazione significativa nei livelli circolanti di IL-6, PCR e TNF- α . In 24 soggetti adulti sani e 20 adulti affetti da ipercolesterolemia, Sarriá et al (Sarriá et al., 2014) hanno riscontrato una significativa riduzione dell'IL-1 β e dell'IL-10 nei soggetti che assumevano polvere solubile di cacao in latte scremato rispetto a quelli che consumavano solo latte scremato. Inoltre, in soggetti adulti con diabete o fattori di rischio cardiovascolare, lo stesso tipo di intervento induceva una riduzione significativa delle molecole di adesione leucocitaria ICAM-1, MCP-1, e VCAM-1 e della P-selectina (Monagas et al., 2009), suggerendo un effetto anti-aterogeno dei polifenoli del cacao in individui ad alto rischio coronarico.

Il tè rappresenta un'altra fonte importante di flavonoidi, in particolare di catechine. Rispetto al placebo, l'assunzione di tè verde per 4 settimane non ha indotto variazioni nei livelli di molecole ad attività pro-infiammatoria (incluse IL-6, PCR e TNF- α) in soggetti adulti fumatori (De Maat, Pijl, Klufft, & Princen, 2000) o in donne obese (Nogueira, Nogueira Neto, Klein, & Sanjuliani, 2017). Inoltre, uno studio di intervento di più lunga durata (2 mesi) su pazienti con diabete tipo 2 ha mostrato che il tè verde non induceva variazioni significative della PCR rispetto al placebo. Al momento, pertanto, le evidenze a supporto di una potenziale azione anti-infiammatoria dei polifenoli del tè non sono conclusive.

Il vino rosso è una fonte importante di resveratrolo, il più studiato dei polifenoli, ma anche di polifenoli della classe dei flavonoidi e non flavonoidi. In adulti sani l'assunzione di vino rosso per 4 settimane riduceva significativamente i livelli di PCR (Estruch et al., 2004; Vazquez-Agell et al., 2007) e di IL-6 (Chiva-Blanch et al., 2012; Vazquez-Agell et al., 2007) e migliorava la risposta delle molecole di adesione leucocitaria (Chiva-Blanch et al., 2012; Estruch et al., 2004; Vazquez-Agell et al., 2007) e piastrinica (sP-selectina e sE-selectina) rispetto alla bevanda di controllo (gin), supportando eventuali effetti anti-infiammatori e anti-aterogeni nel breve termine. Tuttavia, una meta-analisi di 11 trials randomizzati e controllati (Sahebkar et al., 2015) non ha osservato alcun effetto nella modulazione delle concentrazioni ematiche di PCR (WMD: -0.144 mg/L, 95% CI: -0.968-0.680, P = 0.731) dopo la somministrazione di supplementi di resveratrolo. Il cosiddetto "paradosso del resveratrolo", secondo cui questo polifenolo sarebbe caratterizzato da una elevata bio-attività e da una bassa biodisponibilità, potrebbe rappresentare una delle plausibili spiegazioni per la disparità di effetti riscontrate fra i vari studi clinici condotti con fonti alimentari di resveratrolo (vino rosso) e con formulazioni nutraceutiche. Infine, uno studio condotto da Scherr et al (Scherr et al., 2012) in soggetti sani sportivi, corridori, ha riportato una riduzione significativa dell'IL-6 dopo 5 settimane di trattamento con resveratrolo rispetto al placebo.

L'infiammazione rappresenta una difesa naturale dell'organismo nei confronti di noxae patogene e, come precedente detto, si associa a molte condizioni patologiche croniche quali obesità, DMT2 e malattie cardiovascolari. Esistono solide evidenze sul ruolo dello stress ossidativo nella genesi di condizioni caratterizzate da infiammazione cronica. I polifenoli sono composti con riconosciute proprietà anti-ossidanti. Gli anti-ossidanti, infatti, sono in grado di contrastare l'azione di un largo spettro di radicali liberi dell'ossigeno (ROS) con differenti meccanismi che includono: 1) la soppressione della formazione dei ROS mediante l'inibizione degli enzimi preposti alla loro sintesi; 2) la neutralizzazione dell'attività dei ROS; 3) l'up-regulation o la

protezione delle difese anti-ossidanti (Hussain et al., 2016). I risultati contrastanti degli studi finora disponibili non sono, però, sufficienti per capire se i polifenoli della dieta sono realmente in grado di prevenire o ridurre l'infiammazione, pertanto studi futuri di più lunga durata dovranno chiarire i benefici dei polifenoli derivati da fonti alimentari su end-point infiammatori.

Conclusioni Generali

Le evidenze epidemiologiche supportano gli effetti benefici della dieta ricca di polifenoli nella prevenzione del rischio di diabete mellito tipo 2.

I risultati degli studi d'intervento finora disponibili non sono, però, riusciti ad individuare uno specifico polifenolo o prodotto alimentare in grado di controllare i fattori di rischio cardio-metabolico, probabilmente, a causa del limitato numero di studi di alta qualità disponibile. Gli studi, infatti, nella maggior parte dei casi non sono disegnati per valutare outcomes specifici e sono spesso condotti su campioni di popolazione insufficienti per numerosità e disomogenei per caratteristiche metaboliche. Un ulteriore limite è rappresentato dalla variabilità della dose di polifenoli utilizzata nei diversi studi.

I risultati più promettenti, riguardanti i benefici dei polifenoli sul controllo dei fattori di rischio cardio-metabolico, derivano dai pochissimi trial clinici che hanno valutato gli effetti di diete a base di alimenti e bevande naturalmente ricchi di polifenoli. Pertanto, in futuro, gli studi indirizzati a valutare gli effetti dei polifenoli sugli end-point di rischio cardio-metabolico dovranno focalizzarsi sui polifenoli totali della dieta anziché sui singoli composti o componenti alimentari. E' possibile, infatti, che gli effetti dei polifenoli diventino clinicamente rilevanti solo quando essi sono consumati in miscela, grazie all'azione sinergica delle diverse molecole.

In conclusione, l'assenza di una solida e definitiva evidenza scientifica dei benefici dei polifenoli sui fattori di rischio cardio-metabolico non permette di raccomandare il loro utilizzo in forma di supplemento; è, invece, auspicabile incrementare il consumo giornaliero di alimenti e bevande naturalmente ricchi di polifenoli che presentano anche altre caratteristiche nutrizionali appropriate.

Bibliografia

- Annuzzi, G., Bozzetto, L., Costabile, G., Giacco, R., Mangione, A., Anniballi, G., ... Rivellese, A. A. (2014). Diets naturally rich in polyphenols improve fasting and postprandial dyslipidemia and reduce oxidative stress: A randomized controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, 99(3). <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.073445>
- Auclair, S., Chironi, G., Milenkovic, D., Hollman, P. C. H., Renard, C. M. G. C., Mégnien, J. L., ... Scalbert, A. (2010). The regular consumption of a polyphenol-rich apple does not influence endothelial function: A randomised double-blind trial in hypercholesterolemic adults. *European Journal of Clinical Nutrition*. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2010.135>
- Azzini, E., Venneria, E., Ciarapica, D., Foddai, M. S., Intorre, F., Zaccaria, M., ... Polito, A. (2017). Effect of Red Orange Juice Consumption on Body Composition and Nutritional Status in Overweight/Obese Female: A Pilot Study. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. <https://doi.org/10.1155/2017/1672567>
- Barona, J., Blesso, C. N., Andersen, C. J., Park, Y., Lee, J., & Fernandez, M. L. (2012). Grape consumption increases anti-inflammatory markers and upregulates peripheral nitric oxide synthase in the absence of dyslipidemias in men with metabolic syndrome. *Nutrients*. <https://doi.org/10.3390/nu4121945>
- Barth, S. W., Koch, T. C. L., Watzl, B., Dietrich, H., Will, F., & Bub, A. (2012). Moderate effects of apple juice consumption on obesity-related markers in obese men: Impact of diet-gene interaction on body fat content. *European Journal of Nutrition*. <https://doi.org/10.1007/s00394-011-0264-6>
- Basu, A., Betts, N. M., Ortiz, J., Simmons, B., Wu, M., & Lyons, T. J. (2011). Low-energy cranberry juice decreases lipid oxidation and increases plasma antioxidant capacity in women with metabolic syndrome. *Nutrition Research*. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2011.02.003>
- Basu, A., Fu, D. X., Wilkinson, M., Simmons, B., Wu, M., Betts, N. M., ... Lyons, T. J. (2010). Strawberries decrease atherosclerotic markers in subjects with metabolic syndrome. *Nutrition Research*. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2010.06.016>
- Basu, A., Sanchez, K., Leyva, M. J., Wu, M., Betts, N. M., Aston, C. E., & Lyons, T. J. (2010). Green tea supplementation affects body weight, lipids, and lipid peroxidation in obese subjects with metabolic syndrome. *Journal of the American College of Nutrition*. <https://doi.org/10.1080/07315724.2010.10719814>
- Belza, A., Frandsen, E., & Kondrup, J. (2007). Body fat loss achieved by stimulation of thermogenesis by a combination of bioactive food ingredients: A placebo-controlled, double-blind 8-week intervention in obese subjects. *International Journal of Obesity*. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803351>
- Benavente-García, O., & Castillo, J. (2008). Update on uses and properties of citrus flavonoids: New findings in anticancer, cardiovascular, and anti-inflammatory activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. <https://doi.org/10.1021/jf8006568>
- Bladé, C., Arola, L., & Salvadó, M. J. (2010). Hypolipidemic effects of proanthocyanidins and their underlying biochemical and molecular mechanisms. *Molecular Nutrition and Food Research*. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200900476>
- Boon, E. A. J., Croft, K. D., Shinde, S., Hodgson, J. M., & Ward, N. C. (2017). The acute effect of coffee on endothelial function and glucose metabolism following a glucose load in healthy human volunteers.

- Food and Function*. <https://doi.org/10.1039/c7fo00926g>
- Bozzetto, L., Annuzzi, G., Pacini, G., Costabile, G., Vetrani, C., Vitale, M., ... Rivellese, A. A. (2015). Polyphenol-rich diets improve glucose metabolism in people at high cardiometabolic risk: a controlled randomised intervention trial. *Diabetologia*, 58(7). <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3592-x>
- Brown, A. L., Lane, J., Holyoak, C., Nicol, B., Mayes, A. E., & Dadd, T. (2011). Health effects of green tea catechins in overweight and obese men: A randomised controlled cross-over trial. *British Journal of Nutrition*. <https://doi.org/10.1017/S0007114511002376>
- Buchholz, T., & Melzig, M. F. (2015). Polyphenolic Compounds as Pancreatic Lipase Inhibitors. *Planta Medica*. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1546173>
- Burton-Freeman, B., Linares, A., Hyson, D., & Kappagoda, T. (2010). Strawberry modulates ldl oxidation and postprandial lipemia in response to high-fat meal in overweight hyperlipidemic men and women. *Journal of the American College of Nutrition*. <https://doi.org/10.1080/07315724.2010.10719816>
- Cases, J., Romain, C., Dallas, C., Gerbi, A., & Rouanet, J. M. (2015). A 12-week randomized double-blind parallel pilot trial of Sinetrol XPur on body weight, abdominal fat, waist circumference, and muscle metabolism in overweight men. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. <https://doi.org/10.3109/09637486.2015.1042847>
- Castilla, P., Dávalos, A., Teruel, J. L., Cerrato, F., Fernández-Lucas, M., Merino, J. L., ... Lasunción, M. A. (2008). Comparative effects of dietary supplementation with red grape juice and vitamin E on production of superoxide by circulating neutrophil NADPH oxidase in hemodialysis patients. *American Journal of Clinical Nutrition*.
- Castilla, P., Echarri, R., Dávalos, A., Cerrato, F., Ortega, H., Teruel, J. L., ... Lasunción, M. A. (2006). Concentrated red grape juice exerts antioxidant, hypolipidemic, and antiinflammatory effects in both hemodialysis patients and healthy subjects. *American Journal of Clinical Nutrition*.
- Chen, I. J., Liu, C. Y., Chiu, J. P., & Hsu, C. H. (2016). Therapeutic effect of high-dose green tea extract on weight reduction: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clinical Nutrition*. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.05.003>
- Chiva-Blanch, G., Urpi-Sarda, M., Ros, E., Arranz, S., Valderas-Martínez, P., Casas, R., ... Estruch, R. (2012). Dealcoholized red wine decreases systolic and diastolic blood pressure and increases plasma nitric oxide: Short communication. *Circulation Research*. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.112.275636>
- Cook, M. D., Myers, S. D., Gault, M. L., Edwards, V. C., & Willems, M. E. T. (2017). Cardiovascular function during supine rest in endurance-trained males with New Zealand blackcurrant: a dose-response study. *European Journal of Applied Physiology*. <https://doi.org/10.1007/s00421-016-3512-x>
- Costabile, G., Vitale, M., Luongo, D., Naviglio, D., Vetrani, C., Ciciola, P., ... Giacco, R. (2018). Grape pomace polyphenols improve insulin response to a standard meal in healthy individuals: A pilot study. *Clinical Nutrition*. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.11.028>
- Dallas, C., Gerbi, A., Elbez, Y., Caillard, P., Zamaria, N., & Cloarec, M. (2014). Clinical study to assess the efficacy and safety of a citrus polyphenolic extract of red orange, grapefruit, and orange (sinetrol-xpur) on weight management and metabolic parameters in healthy overweight individuals. *Phytotherapy Research*. <https://doi.org/10.1002/ptr.4981>
- Davidson, M. H., Maki, K. C., Dicklin, M. R., Feinstein, S. B., Witchger, M. S., Bell, M., ... Aviram, M. (2009). Effects of Consumption of Pomegranate Juice on Carotid Intima-Media Thickness in Men and Women at Moderate Risk for Coronary Heart Disease. *American Journal of Cardiology*. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.05.037>
- De Maat, M. P. M., Pijl, H., Klufft, C., & Princen, H. M. G. (2000). Consumption of black and green tea has no effect on inflammation, haemostasis and endothelial markers in smoking healthy individuals. *European Journal of Clinical Nutrition*. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601084>
- Decroix, L., Tonoli, C., Soares, D. D., Descat, A., Driittij-Reijnders, M. J., Weseler, A. R., ... Meeusen, R. (2017). Acute cocoa Flavanols intake has minimal effects on exercise-induced oxidative stress and nitric oxide production in healthy cyclists: a randomized controlled trial. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. <https://doi.org/10.1186/s12970-017-0186-7>
- Demonty, I., Lin, Y., Zebregs, Y. E. M. P., Vermeer, M. a, van der Knaap, H. C. M., Jäkel, M., & Trautwein, E. a. (2010). The citrus flavonoids hesperidin and naringin do not affect serum cholesterol in moderately hypercholesterolemic men and women. *The Journal of Nutrition*. <https://doi.org/10.3945/jn.110.124735>
- Desch, S., Schmidt, J., Kobler, D., Sonnabend, M., Eitel, I., Sareban, M., ... Thiele, H. (2010). Effect of cocoa products on blood pressure: Systematic review and meta-analysis. *American Journal of Hypertension*. <https://doi.org/10.1038/ajh.2009.213>
- Ding, M., Bhupathiraju, S. N., Chen, M., Van Dam, R. M., & Hu, F. B. (2014). Caffeinated and decaffeinated coffee consumption and risk of type 2 diabetes: A systematic review and a dose-response meta-analysis. *Diabetes Care*. <https://doi.org/10.2337/dc13-1203>
- Edirisinghe, I., Banaszewski, K., Cappozzo, J., Sandhya, K., Ellis, C. L., Tadapaneni, R., ... Burton-Freeman, B. M. (2011). Strawberry anthocyanin and its association with postprandial inflammation and insulin. *British Journal of Nutrition*. <https://doi.org/10.1017/S0007114511001176>
- Ellis, C. L., Edirisinghe, I., Kappagoda, T., & Burton-Freeman, B. (2011). Attenuation of Meal-Induced Inflammatory and Thrombotic Responses in Overweight Men and Women After 6-Week Daily Strawberry (*Fragaria*) Intake. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. <https://doi.org/10.5551/jat.6114>
- Elorinne, A. L., Alfthan, G., Erlund, I., Kivimäki, H., Paju, A., Salminen, I., ... Laakso, J. (2016). Food and nutrient intake and nutritional status of Finnish vegans and non-vegetarians. *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148235>
- Erlund, I., Koli, R., Alfthan, G., Marniemi, J., Puukka, P., Mustonen, P., ... Jula, A. (2008). Favorable effects of berry consumption on platelet function, blood pressure, and HDL cholesterol. *American Journal of Clinical Nutrition*.
- Estruch, R., Sacanella, E., Badia, E., Antúnez, E., Nicolás, J. M., Fernández-Solá, J., ... Urbano-Márquez, A. (2004). Different effects of red wine and gin consumption on inflammatory biomarkers of atherosclerosis: A prospective randomized crossover trial: Effects of wine on inflammatory markers. *Atherosclerosis*. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2004.03.006>
- Evans, M., Wilson, D., & Guthrie, N. (2014). A randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot study to evaluate the effect of whole grape extract on antioxidant status and lipid profile. *Journal of Functional*

- Foods*. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2013.12.017>
- Feringa, H. H. H., Laskey, D. A., Dickson, J. E., & Coleman, C. I. (2011). The Effect of Grape Seed Extract on Cardiovascular Risk Markers: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of the American Dietetic Association*. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2011.05.015>
- Finicelli, M., Squillaro, T., Di Cristo, F., Di Salle, A., Melone, M. A. B., Galderisi, U., & Peluso, G. (2019). Metabolic syndrome, Mediterranean diet, and polyphenols: Evidence and perspectives. *Journal of Cellular Physiology*. <https://doi.org/10.1002/jcp.27506>
- Fitó, M., Cladellas, M., De La Torre, R., Martí, J., Alcántara, M., Pujadas-Bastardes, M., ... López, M. C. (2005). Antioxidant effect of virgin olive oil in patients with stable coronary heart disease: A randomized, crossover, controlled, clinical trial. *Atherosclerosis*. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2004.12.036>
- Forbes-Hernandez, T. Y., Gasparrini, M., Afrin, S., Bompadre, S., Mezzetti, B., Quiles, J. L., ... Battino, M. (2016). The Healthy Effects of Strawberry Polyphenols: Which Strategy behind Antioxidant Capacity? *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1051919>
- George, E. S., Marshall, S., Mayr, H. L., Trakman, G. L., Tatu-Babet, O. A., Lassemillante, A.-C. M., ... Marx, W. (2018). The effect of high-polyphenol extra virgin olive oil on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1470491>
- Grosso, G., Marventano, S., Yang, J., Micek, A., Pajak, A., Scalfi, L., ... Kales, S. N. (2017). A comprehensive meta-analysis on evidence of Mediterranean diet and cardiovascular disease: Are individual components equal? *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1107021>
- Grosso, G., Stepaniak, U., Micek, A., Stefler, D., Bobak, M., & Pajak, A. (2017). Dietary polyphenols are inversely associated with metabolic syndrome in Polish adults of the HAPIEE study. *European Journal of Nutrition*. <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1187-z>
- Gu, Y., Hurst, W. J., Stuart, D. A., & Lambert, J. D. (2011). Inhibition of key digestive enzymes by cocoa extracts and procyanidins. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. <https://doi.org/10.1021/jf200180n>
- Guo, H., Zhong, R., Liu, Y., Jiang, X., Tang, X., Li, Z., ... Ling, W. (2014). Effects of bayberry juice on inflammatory and apoptotic markers in young adults with features of non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition*. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.07.023>
- Hamer, M., Witte, D. R., Mosdøl, A., Marmot, M. G., & Brunner, E. J. (2008). Prospective study of coffee and tea consumption in relation to risk of type 2 diabetes mellitus among men and women: The Whitehall II study. *British Journal of Nutrition*. <https://doi.org/10.1017/S0007114508944135>
- Hanhineva, K., Törrönen, R., Bondia-Pons, I., Pekkinen, J., Kolehmainen, M., Mykkänen, H., & Poutanen, K. (2010). Impact of dietary polyphenols on carbohydrate metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*. <https://doi.org/10.3390/ijms11041365>
- Hodgson, J. M., Devine, A., Puddey, I. B., Chan, S. Y., Beilin, L. J., & Prince, R. L. (2005). Tea intake is inversely related to blood pressure in older women. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. <https://doi.org/10.1093/jn/133.9.2883>
- Hooper, L., Kay, C., Abdelhamid, A., Kroon, P. A., Cohn, J. S., Rimm, E. B., & Cassidy, A. (2012). Effects of chocolate, cocoa, and flavan-3-ols on cardiovascular health: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *American Journal of Clinical Nutrition*. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.023457>
- Hosseini, B., Saedisomeolia, A., Wood, L. G., Yaseri, M., & Tavasoli, S. (2016). Effects of pomegranate extract supplementation on inflammation in overweight and obese individuals: A randomized controlled clinical trial. *Complementary Therapies in Clinical Practice*. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2015.12.003>
- Hursel, R., Viechtbauer, W., & Westerterp-Plantenga, M. S. (2009). The effects of green tea on weight loss and weight maintenance: A meta-analysis. *International Journal of Obesity*. <https://doi.org/10.1038/ijo.2009.135>
- Hussain, T., Tan, B., Yin, Y., Blachier, F., Tossou, M. C. B., & Rahu, N. (2016). Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. <https://doi.org/10.1155/2016/7432797>
- Iso, H., Date, C., Wakai, K., Fukui, M., Tamakoshi, A., Mori, M., ... Tajima, K. (2006). The relationship between green tea and total caffeine intake and risk for self-reported type 2 diabetes among Japanese adults. *Annals of Internal Medicine*. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-144-8-200604180-00005>
- Janssens, P. L., Hursel, R., & Westerterp-Plantenga, M. S. (2015). Long-Term Green Tea Extract Supplementation Does Not Affect Fat Absorption, Resting Energy Expenditure, and Body Composition in Adults. *The Journal of Nutrition*. <https://doi.org/10.3945/jn.114.207829>
- Jia, L., Liu, X., Bai, Y. Y., Li, S. H., Sun, K., He, C., & Hui, R. (2010). Short-term effect of cocoa product consumption on lipid profile: A meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Clinical Nutrition*. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28202>
- Jiang, X., Zhang, D., & Jiang, W. (2014). Coffee and caffeine intake and incidence of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of prospective studies. *European Journal of Nutrition*. <https://doi.org/10.1007/s00394-013-0603-x>
- Kar, P., Laight, D., Rooprai, H. K., Shaw, K. M., & Cummings, M. (2009). Effects of grape seed extract in Type 2 diabetic subjects at high cardiovascular risk: A double blind randomized placebo controlled trial examining metabolic markers, vascular tone, inflammation, oxidative stress and insulin sensitivity. *Diabetic Medicine*. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02727.x>
- Karlsen, A., Paur, I., Bøhn, S. K., Sakhi, A. K., Borge, G. I., Serafini, M., ... Blomhoff, R. (2010). Bilberry juice modulates plasma concentration of NF-κB related inflammatory markers in subjects at increased risk of CVD. *European Journal of Nutrition*. <https://doi.org/10.1007/s00394-010-0092-0>
- Kim, Y., Keogh, J. B., & Clifton, P. M. (2016). Polyphenols and Glycemic Control. *Nutrients*. <https://doi.org/10.3390/nu8010017>
- Koo, S. I., & Noh, S. K. (2007). Green tea as inhibitor of the intestinal absorption of lipids: potential mechanism for its lipid-lowering effect. *Journal of Nutritional Biochemistry*. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2006.12.005>
- Larmo, P. S., Yang, B., Hurme, S. A. M., Alin, J. A., Kallio, H. P., Salminen, E. K., & Tahvonen, R. L. (2009). Effect of a low dose of sea buckthorn berries on circulating concentrations of cholesterol, triacylglycerols, and flavonols in healthy adults. *European Journal of Nutrition*. <https://doi.org/10.1007/s00394-009-0011-4>

- Lee, S. J., & Jia, Y. (2015). The effect of bioactive compounds in tea on lipid metabolism and obesity through regulation of peroxisome proliferator-activated receptors. *Current Opinion in Lipidology*. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000145>
- Li, S. H., Zhao, P., Tian, H. B., Chen, L. H., & Cui, L. Q. (2015). Effect of grape polyphenols on blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137665>
- Liu, G., Mi, X. N., Zheng, X. X., Xu, Y. L., Lu, J., & Huang, X. H. (2014). Effects of tea intake on blood pressure: A meta-analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Nutrition*. <https://doi.org/10.1017/S0007114514001731>
- Liu, K., Zhou, R., Wang, B., Chen, K., Shi, L. Y., Zhu, J. D., & Mi, M. T. (2013). Effect of green tea on glucose control and insulin sensitivity: a meta-analysis of 17 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.052746>
- Liu YJ, Zhan J, Liu XL, Wang Y, Ji J, H. Q. (2014). Dietary flavonoids intake and risk of type 2 diabetes: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Clinical Nutrition*, 33(1), 59–63. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.03.011>
- Lockyer, S., Rowland, I., Spencer, J. P. E., Yaqoob, P., & Stonehouse, W. (2017). Impact of phenolic-rich olive leaf extract on blood pressure, plasma lipids and inflammatory markers: a randomised controlled trial. *European Journal of Nutrition*. <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1188-y>
- Loo, B. M., Erlund, I., Koli, R., Puukka, P., Hellström, J., Wähälä, K., ... Jula, A. (2016). Consumption of chokeberry (*Aronia mitschurinii*) products modestly lowered blood pressure and reduced low-grade inflammation in patients with mildly elevated blood pressure. *Nutrition Research*. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2016.09.005>
- Lynn, A., Hamadeh, H., Leung, W. C., Russell, J. M., & Barker, M. E. (2012). Effects of Pomegranate Juice Supplementation on Pulse Wave Velocity and Blood Pressure in Healthy Young and Middle-aged Men and Women. *Plant Foods for Human Nutrition*. <https://doi.org/10.1007/s11130-012-0295-z>
- Maki, K. C., Yasunaga, K., Jones, F., Katsuragi, Y., Matsuo, N., Farmer, M., ... Cartwright, Y. (2008). Green Tea Catechin Consumption Enhances Exercise-Induced Abdominal Fat Loss in Overweight and Obese Adults. *The Journal of Nutrition*. <https://doi.org/10.3945/jn.108.098293>
- Mathew, A. S., Capel-Williams, G. M., Berry, S. E. E., & Hall, W. L. (2012). Acute Effects of Pomegranate Extract on Postprandial Lipaemia, Vascular Function and Blood Pressure. *Plant Foods for Human Nutrition*. <https://doi.org/10.1007/s11130-012-0318-9>
- Mathison, B. D., Kimble, L. L., Kaspar, K. L., Khoo, C., & Chew, B. P. (2014). Consumption of cranberry beverage improved endogenous antioxidant status and protected against bacteria adhesion in healthy humans: A randomized controlled trial. *Nutrition Research*. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2014.03.006>
- McAnulty, L. S., Nieman, D. C., Dumke, C. L., Shooter, L. A., Henson, D. A., Utter, A. C., ... Gottschall-Pass, K. T. (2011). Effect of blueberry ingestion on natural killer cell counts, oxidative stress, and inflammation prior to and after 2.5h of running. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. <https://doi.org/10.1139/h11-120>
- Min, S. Y., Yang, H., Seo, S. G., Shin, S. H., Chung, M. Y., Kim, J., ... Lee, K. W. (2013). Cocoa polyphenols suppress adipogenesis in vitro and obesity in vivo by targeting insulin receptor. *International Journal of Obesity*. <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.85>
- Monagas, M., Khan, N., Andres-Lacueva, C., Casas, R., Urpí-Sardà, M., Llorach, R., ... Estruch, R. (2009). Effect of cocoa powder on the modulation of inflammatory biomarkers in patients at high risk of cardiovascular disease. *American Journal of Clinical Nutrition*. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27716>
- Morand, C., Dubray, C., Milenkovic, D., Lioger, D., Martin, J. F., Scalbert, A., & Mazur, A. (2011). Hesperidin contributes to the vascular protective effects of orange juice: A randomized crossover study in healthy volunteers. *American Journal of Clinical Nutrition*. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.004945>
- Moreno-Luna, R., Muñoz-Hernandez, R., Miranda, M. L., Costa, A. F., Jimenez-Jimenez, L., Vallejo-Vaz, A. J., ... Stiefel, P. (2012). Olive oil polyphenols decrease blood pressure and improve endothelial function in young women with mild hypertension. *American Journal of Hypertension*. <https://doi.org/10.1038/ajh.2012.128>
- Mubarak, A., Bondonno, C. P., Liu, A. H., Considine, M. J., Rich, L., Mas, E., ... Hodgson, J. M. (2012). Acute effects of chlorogenic acid on nitric oxide status, endothelial function, and blood pressure in healthy volunteers: A randomized trial. In *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. <https://doi.org/10.1021/jf303440j>
- Nagao, T., Komine, Y., Soga, S., Meguro, S., Hase, T., Tanaka, Y., & Tokimitsu, I. (2005). Ingestion of a tea rich in catechins leads to a reduction in body fat and malondialdehyde-modified LDL in men. *American Journal of Clinical Nutrition*.
- Nettleton, J. A., Harnack, L. J., Scrafford, C. G., Mink, P. J., Barraji, L. M., & Jacobs, D. R. J. (2006). Dietary flavonoids and flavonoid-rich foods are not associated with risk of type 2 diabetes in postmenopausal women. *The Journal of Nutrition*.
- Nieman, D. C., Gillitt, N. D., Sha, W., Esposito, D., & Ramamoorthy, S. (2018). Metabolic recovery from heavy exertion following banana compared to sugar beverage or water only ingestion: A randomized, crossover trial. *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194843>
- Nogueira, L. de P., Nogueira Neto, J. F., Klein, M. R. S. T., & Sanjuliani, A. F. (2017). Short-term Effects of Green Tea on Blood Pressure, Endothelial Function, and Metabolic Profile in Obese Prehypertensive Women: A Crossover Randomized Clinical Trial. *Journal of the American College of Nutrition*. <https://doi.org/10.1080/07315724.2016.1194236>
- O'Byrne, D. J., Devaraj, S., Grundy, S. M., & Jialal, I. (2002). Comparison of the antioxidant effects of Concord grape juice flavonoids and ??-tocopherol on markers of oxidative stress in healthy adults. *American Journal of Clinical Nutrition*.
- Ono-Moore, K. D., Snodgrass, R. G., Huang, S., Singh, S., Freytag, T. L., Burnett, D. J., ... Hwang, D. H. (2016). Postprandial Inflammatory Responses and Free Fatty Acids in Plasma of Adults Who Consumed a Moderately High-Fat Breakfast with and without Blueberry Powder in a Randomized Placebo-Controlled Trial. *The Journal of Nutrition*.
- Pan, A., Cassidy, A., Franke, A. A., Sun, Q., Hu, F. B., Townsend, M. K., ... Wedick, N. M. (2015). Urinary Excretion of Select Dietary Polyphenol Metabolites Is Associated with a Lower Risk of Type 2 Diabetes in Proximate but Not Remote Follow-Up in a Prospective Investigation in 2 Cohorts of US Women. *The Journal of Nutrition*. <https://doi.org/10.3945/jn.114.208736>

- Paquette, M., Medina Larqué, A. S., Weisnagel, S. J., Desjardins, Y., Marois, J., Pilon, G., ... Jacques, H. (2017). Strawberry and cranberry polyphenols improve insulin sensitivity in insulin-resistant, non-diabetic adults: A parallel, double-blind, controlled and randomised clinical trial. In *British Journal of Nutrition*. <https://doi.org/10.1017/S0007114517000393>
- Peng, X., Zhou, R., Wang, B., Yu, X., Yang, X., Liu, K., & Mi, M. (2014). Effect of green tea consumption on blood pressure: A meta-analysis of 13 randomized controlled trials. *Scientific Reports*. <https://doi.org/10.1038/srep06251>
- Pereira, M. A., Parker, E. D., & Folsom, A. R. (2006). Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus: An 11-year prospective study of 28 812 postmenopausal women. *Archives of Internal Medicine*. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.12.1311>
- Pham, N. M., Nanri, A., Kochi, T., Kuwahara, K., Tsuruoka, H., Kurotani, K., ... Mizoue, T. (2014). Coffee and green tea consumption is associated with insulin resistance in Japanese adults. *Metabolism: Clinical and Experimental*. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2013.11.008>
- Phung, O. J., Baker, W. L., Matthews, L. J., Lanosa, M., Thorne, A., & Coleman, C. I. (2010). Effect of green tea catechins with or without caffeine on anthropometric measures: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Clinical Nutrition*. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28157>
- Poulsen, M. M., Vestergaard, P. F., Clasen, B. F., Radko, Y., Christensen, L. P., Stødkilde-Jørgensen, H., ... Jørgensen, J. O. L. (2013). High-dose resveratrol supplementation in obese men: An investigator-initiated, randomized, placebo-controlled clinical trial of substrate metabolism, insulin sensitivity, and body composition. *Diabetes*. <https://doi.org/10.2337/db12-0975>
- Pounis, G., Bonaccio, M., Di Castelnuovo, A., Costanzo, S., De Curtis, A., Persichillo, M., ... Iacoviello, L. (2016). Polyphenol intake is associated with low-grade inflammation, using a novel data analysis from the Moli-sani study. *Thrombosis and Haemostasis*. <https://doi.org/10.1160/TH15-06-0487>
- Puglisi, M. J., Vaishnav, U., Shrestha, S., Torres-Gonzalez, M., Wood, R. J., Volek, J. S., & Fernandez, M. L. (2008). Raisins and additional walking have distinct effects on plasma lipids and inflammatory cytokines. *Lipids in Health and Disease*. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-7-14>
- Queipo-Ortuño, M. I., Boto-Ordóñez, M., Murri, M., Gomez-Zumaquero, J. M., Clemente-Postigo, M., Estruch, R., ... Tinahones, F. J. (2012). Influence of red wine polyphenols and ethanol on the gut microbiota ecology and biochemical biomarkers. *American Journal of Clinical Nutrition*. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.027847>
- Raeisi Dehkordi, H., Ghasemifard, negar, Mohammadian, F., Hassanzadeh-Rostami, Z., Nikfetrat, A., Ghobadi, S., & Faghih, S. (2018). Comparison of blood lipid-lowering effects of olive oil and other plant oils: A systematic review and meta-analysis of 27 randomized placebo-controlled clinical trials. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1438349>
- Rangel-Huerta, O. D., Aguilera, C. M., Martin, M. V., Soto, M. J., Rico, M. C., Vallejo, F., ... Mesa, M. D. (2015). Normal or High Polyphenol Concentration in Orange Juice Affects Antioxidant Activity, Blood Pressure, and Body Weight in Obese or Overweight Adults. *The Journal of Nutrition*. <https://doi.org/10.3945/jn.115.213660>
- Rassaf, T., Rammos, C., Hendgen-Cotta, U. B., Heiss, C., Kleophas, W., Dellanna, F., ... Kelm, M. (2016). Vasculoprotective effects of dietary cocoa flavanols in patients on hemodialysis: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. <https://doi.org/10.2215/CJN.05560515>
- Razavi, S.-M., Gholamin, S., Eskandari, A., Mohsenian, N., Ghorbanhaghjo, A., Delazar, A., ... Argani, H. (2013). Red Grape Seed Extract Improves Lipid Profiles and Decreases Oxidized Low-Density Lipoprotein in Patients with Mild Hyperlipidemia. *Journal of Medicinal Food*. <https://doi.org/10.1089/jmf.2012.2408>
- Ried, K., Frank, O. R., & Stocks, N. P. (2009). Dark chocolate or tomato extract for prehypertension: A randomized controlled trial. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-9-22>
- Rodriguez-Mateos, A., Weber, T., Skene, S. S., Ottaviani, J. I., Crozier, A., Kelm, M., ... Heiss, C. (2018). Assessing the respective contributions of dietary flavanol monomers and procyanidins in mediating cardiovascular effects in humans: Randomized, controlled, double-masked intervention trial. *American Journal of Clinical Nutrition*. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy229>
- Romain, C., Alcaraz, P. E., Chung, L. H., & Cases, J. (2017). Regular consumption of HolisFiit, a polyphenol-rich extract-based food supplement, improves mind and body well-being of overweight and slightly obese volunteers: a randomized, double-blind, parallel trial. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. <https://doi.org/10.1080/09637486.2017.1292221>
- Rottiers, V., & Näär, A. M. (2012). MicroRNAs in metabolism and metabolic disorders. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. <https://doi.org/10.1038/nrm3313>
- Ruel, G., Pomerleau, S., Couillard, C., Lemieux, S., Lamarche, B., & Couture, P. (2006). Favourable impact of low-calorie cranberry juice consumption on plasma HDL-cholesterol concentrations in men. *British Journal of Nutrition*. <https://doi.org/10.1079/bjn20061814>
- Sahebkar, A. (2013). Effects of resveratrol supplementation on plasma lipids: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition Reviews*. <https://doi.org/10.1111/nure.12081>
- Sahebkar, A., Serban, C., Ursoniu, S., Wong, N. D., Muntner, P., Graham, I. M., ... Banach, M. (2015). Lack of efficacy of resveratrol on C-reactive protein and selected cardiovascular risk factors - Results from a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Cardiology*. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.04.008>
- Sahebkar, A., Simental-Mendía, L. E., Giorgini, P., Ferri, C., & Grassi, D. (2016). Lipid profile changes after pomegranate consumption: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytomedicine*. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2015.12.014>
- Salden, B. N., Troost, F. J., De Groot, E., Stevens, Y. R., Garcés-Rimón, M., Possemiers, S., ... Masclee, A. A. (2016). Randomized clinical trial on the efficacy of hesperidin 2S on validated cardiovascular biomarkers in healthy overweight individuals 1,2. *American Journal of Clinical Nutrition*. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.136960>
- Samavat, H., Newman, A. R., Wang, R., Yuan, J. M., Wu, A. H., & Kurzer, M. S. (2016). Effects of green tea catechin extract on serum lipids in postmenopausal women: A randomized, placebo-controlled clinical trial 1,2. *American Journal of Clinical Nutrition*. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.137075>
- Santhakumar, A. B., Battino, M., & Alvarez-Suarez, J. M. (2018). Dietary polyphenols: Structures, bioavailability and protective effects against atherosclerosis. *Food and Chemical Toxicology*. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.08.011>

doi.org/10.1016/j.fct.2018.01.022

- Sarriá, B., Martínez-López, S., Sierra-Cinos, J. L., García-Diz, L., Mateos, R., & Bravo, L. (2014). Regular consumption of a cocoa product improves the cardiometabolic profile in healthy and moderately hypercholesterolaemic adults. *British Journal of Nutrition*. <https://doi.org/10.1017/S000711451300202X>
- Scalbert, A., & Williamson, G. (2000). Chocolate: Modern Science Investigates an Ancient Medicine Dietary Intake and Bioavailability of Polyphenols 1. *Journal of Nutrition*.
- Schell, J., Hal Scofield, R., Barrett, J. R., Kurien, B. T., Betts, N., Lyons, T. J., ... Basu, A. (2017). Strawberries improve pain and inflammation in obese adults with radiographic evidence of knee osteoarthritis. *Nutrients*. <https://doi.org/10.3390/nu9090949>
- Scherr, J., Nieman, D. C., Schuster, T., Habermann, J., Rank, M., Braun, S., ... Halle, M. (2012). Nonalcoholic beer reduces inflammation and incidence of respiratory tract illness. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3182250dda>
- Schwingshackl, L., Missbach, B., König, J., & Hoffmann, G. (2015). Adherence to a Mediterranean diet and risk of diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutrition*. <https://doi.org/10.1017/S1368980014001542>
- Schwingshackl, L., Schwedhelm, C., Galbete, C., Hoffmann, G., Schwingshackl, L., Schwedhelm, C., ... Hoffmann, G. (2017). Adherence to Mediterranean Diet and Risk of Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. <https://doi.org/10.3390/nu9101063>
- Shema-Didi, L., Sela, S., Ore, L., Shapiro, G., Geron, R., Moshe, G., & Kristal, B. (2012). One year of pomegranate juice intake decreases oxidative stress, inflammation, and incidence of infections in hemodialysis patients: A randomized placebo-controlled trial. *Free Radical Biology and Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.05.013>
- Shimasaki, H., Kanda, T., Ohtake, Y., Nagasako-Akazome, Y., & Kobayashi, T. (2011). Apple Polyphenols Influence Cholesterol Metabolism in Healthy Subjects with Relatively High Body Mass Index. *Journal of Oleo Science*. <https://doi.org/10.5650/jos.56.417>
- Shimoda, H., Tanaka, J., Kikuchi, M., Fukuda, T., Ito, H., Hatano, T., & Yoshida, T. (2009). Effect of Polyphenol-rich Extract from Walnut on Diet-Induced Hypertriglyceridemia in Mice via Enhancement of Fatty Acid Oxidation in the Liver. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. <https://doi.org/10.1021/jf803441c>
- Siefker, K., & DiSilvestro, R. A. (2006). Safety and Antioxidant Effects of a Modest Soy Protein Intervention in Hemodialysis Patients. *Journal of Medicinal Food*. <https://doi.org/10.1089/jmf.2006.9.368>
- Sohrab, G., Nasrollahzadeh, J., Zand, H., Amiri, Z., Tohidi, M., & Kimiagar, M. (2014). Effects of pomegranate juice consumption on inflammatory markers in patients with type 2 diabetes: A randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Research in Medical Sciences*.
- Song, Y., Manson, J. A. E., Buring, J. E., Sesso, H. D., & Liu, S. (2005). Associations of Dietary Flavonoids with Risk of Type 2 Diabetes, and Markers of Insulin Resistance and Systemic Inflammation in Women: A Prospective Study and Cross-Sectional Analysis. *Journal of the American College of Nutrition*. <https://doi.org/10.1080/07315724.2005.10719488>

- Soriano-Maldonado, A., Hidalgo, M., Arteaga, P., de Pascual-Teresa, S., & Nova, E. (2014). Effects of regular consumption of vitamin C-rich or polyphenol-rich apple juice on cardiometabolic markers in healthy adults: a randomized crossover trial. *European Journal of Nutrition*. <https://doi.org/10.1007/s00394-014-0670-7>
- Stein, J. H., Keevil, J. G., Wiebe, D. A., Aeschlimann, S., & Folts, J. D. (1999). Purple grape juice improves endothelial function and reduces the susceptibility of LDL cholesterol to oxidation in patients with coronary artery disease. *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.100.10.1050>
- Stendell-Hollis, N. R., Thomson, C. A., Thompson, P. A., Bea, J. W., Cussler, E. C., & Hakim, I. A. (2010). Green tea improves metabolic biomarkers, not weight or body composition: A pilot study in overweight breast cancer survivors. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. <https://doi.org/10.1111/j.1365-277X.2010.01078.x>
- Stockler-Pinto, M. B., Moreira, N. X., Leal, V. de O., Janiques, A. G. de P. R., & Mafra, D. (2014). Effects of grape powder supplementation on inflammatory and antioxidant markers in hemodialysis patients: A randomized double-blind study. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20140071>
- Stohs, S. J., & Badmaev, V. (2016). A Review of Natural Stimulant and Non-stimulant Thermogenic Agents. *Phytotherapy Research*. <https://doi.org/10.1002/ptr.5583>
- Stull, A. J., Champagne, C. M., Cash, K. C., Johnson, W. D., & Cefalu, W. T. (2010). Bioactives in Blueberries Improve Insulin Sensitivity in Obese, Insulin-Resistant Men and Women. *The Journal of Nutrition*. <https://doi.org/10.3945/jn.110.125336>
- Tappy, L., Gugolz, E., & Wursch, P. (1996). Effects of breakfast cereals containing various amounts of beta-glucan fibers on plasma glucose and insulin responses in NIDDM subjects. *Diabetes Care*, 19. <https://doi.org/10.2337/diacare.19.8.831>
- Timmers, S., Konings, E., Bilet, L., Houtkooper, R. H., Van De Weijer, T., Goossens, G. H., ... Schrauwen, P. (2011). Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans. *Cell Metabolism*. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.10.002>
- Tjelle, T. E., Holtung, L., Bohn, S. K., Aaby, K., Thoresen, M., Wiik, S. Å., ... Blomhoff, R. (2015). Polyphenol-rich juices reduce blood pressure measures in a randomised controlled trial in high normal and hypertensive volunteers. *British Journal of Nutrition*. <https://doi.org/10.1017/S0007114515000562>
- Tokede, O. A., Gaziano, J. M., & Djoussé, L. (2011). Effects of cocoa products/dark chocolate on serum lipids: A meta-analysis. *European Journal of Clinical Nutrition*. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2011.64>
- Tomé-Carneiro, J., González, M., Larrosa, M., García-Almagro, F. J., Avilés-Plaza, F., Parra, S., ... Espín, J. C. (2012). Consumption of a grape extract supplement containing resveratrol decreases oxidized LDL and ApoB in patients undergoing primary prevention of cardiovascular disease: A triple-blind, 6-month follow-up, placebo-controlled, randomized trial. *Molecular Nutrition and Food Research*. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201100673>
- Toscano, L. T., Toscano, L. T., Gonçalves, M. da C. R., Biasoto, A. C. T., Silva, A. S., Almeida, A. E. M. de, ... Tavares, R. L. (2015). Potential ergogenic activity of grape juice in runners. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. <https://doi.org/10.1139/apnm-2015-0152>

- Urquiaga, I., D'Acuña, S., Pérez, D., Dicenta, S., Echeverría, G., Rigotti, A., & Leighton, F. (2015). Wine grape pomace flour improves blood pressure, fasting glucose and protein damage in humans: A randomized controlled trial. *Biological Research*. <https://doi.org/10.1186/s40659-015-0040-9>
- Van Dam, R. M., Dekker, J. M., Nijpels, G., Stehouwer, C. D. A., Bouter, L. M., & Heine, R. J. (2004). Coffee consumption and incidence of impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes: The Hoorn Study. *Diabetologia*. <https://doi.org/10.1007/s00125-004-1573-6>
- Van Dam, R. M., & Feskens, E. J. M. (2002). Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11436-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11436-X)
- Van Dam, R. M., & Hu, F. B. (2005). Coffee consumption and risk of type 2 diabetes: A systematic review. *Journal of the American Medical Association*. <https://doi.org/10.1001/jama.294.1.97>
- Van Dam, R. M., Naidoo, N., & Landberg, R. (2013). Dietary flavonoids and the development of type 2 diabetes and cardiovascular diseases: Review of recent findings. *Current Opinion in Lipidology*. <https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e32835bcdff>
- Vazquez-Agell, M., Sacanella, E., Tobias, E., Monagas, M., Antunez, E., Zamora-Ros, R., ... Estruch, R. (2007). Inflammatory markers of atherosclerosis are decreased after moderate consumption of cava (Sparkling wine) in men with low cardiovascular risk. *JOURNAL OF NUTRITION*.
- Vita, J. A., Vitseva, O., Varghese, S., Freedman, J. E., & Albers, A. R. (2004). The Antiinflammatory Effects of Purple Grape Juice Consumption in Subjects with Stable Coronary Artery Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000143479.97844.af>
- Vitale, M., Vaccaro, O., Masulli, M., Bonora, E., Del Prato, S., Giorda, C. B., ... Rivellese, A. A. (2016). Polyphenol intake and cardiovascular risk factors in a population with type 2 diabetes: The TOSCA.IT study. *Clinical Nutrition*. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.11.002>
- Wang, D., Chen, C., Wang, Y., Liu, J., & Lin, R. (2014). Effect of black tea consumption on blood cholesterol: A meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107711>
- Wang, H., Wen, Y., Du, Y., Yan, X., Guo, H., Rycroft, J. A., ... Mela, D. J. (2010). Effects of catechin enriched green tea on body composition. *Obesity*. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.256>
- Wang, S., Moustaid-Moussa, N., Chen, L., Mo, H., Shastri, A., Su, R., ... Shen, C. L. (2014). Novel insights of dietary polyphenols and obesity. *Journal of Nutritional Biochemistry*. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2013.09.001>
- Wedick, N. M., Pan, A., Cassidy, A., Rimm, E. B., Sampson, L., Rosner, B., ... Van Dam, R. M. (2012). Dietary flavonoid intakes and risk of type 2 diabetes in US men and women. *American Journal of Clinical Nutrition*. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.028894>
- Williamson, G. (2013). Possible effects of dietary polyphenols on sugar absorption and digestion. *Molecular Nutrition and Food Research*. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201200511>
- Woerdeman, J., Van Poelgeest, E., Ket, J. C. F., Eringa, E. C., Serné, E. H., & Smulders, Y. M. (2017). Do grape polyphenols improve metabolic syndrome components? A systematic review. *European Journal of Clinical Nutrition*. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.227>
- Xiao, J. B., & Hogger, P. (2014). Dietary Polyphenols and Type 2 Diabetes: Current Insights and Future Perspectives. *Current Medicinal Chemistry*. <https://doi.org/10.2174/0929867321666140706130807>
- Yang, J., Mao, Q. X., Xu, H. X., Ma, X., & Zeng, C. Y. (2014). Tea consumption and risk of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis update. *BMJ Open*. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005632>
- Yang, W. S., Wang, W. Y., Fan, W. Y., Deng, Q., & Wang, X. (2014). Tea consumption and risk of type 2 diabetes: A dose-response meta-analysis of cohort studies. *British Journal of Nutrition*. <https://doi.org/10.1017/S0007114513003887>
- Yarmolinsky, J., Mueller, N. T., Duncan, B. B., Del Carmen Bisi Molina, M., Goulart, A. C., & Schmidt, M. I. (2015). Coffee consumption, newly diagnosed diabetes, and other alterations in glucose homeostasis: A cross-sectional analysis of the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126469>
- Zamora-ros, R., Forouhi, N. G., Sharp, S. J., Gonz, C. A., Buijsse, B., Guevara, M., ... A, D. L. Van Der. (2013). Dietary Intakes of Individual Flavanols and Flavonols Are Inversely Associated with Incident Type 2 Diabetes in European Populations. *The Journal of Nutrition*. <https://doi.org/10.3945/jn.113.184945.335>
- Zamora-Ros, R., Knaze, V., Rothwell, J. A., Hémon, B., Moskal, A., Overvad, K., ... Scalbert, A. (2016). Dietary polyphenol intake in europe: The european prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC) study. *European Journal of Nutrition*. <https://doi.org/10.1007/s00394-015-0950-x>
- Zern, T. L., Wood, R. J., Greene, C., West, K. L., Liu, Y., Aggarwal, D., ... Fernandez, M. L. (2005). Grape polyphenols exert a cardioprotective effect in pre- and postmenopausal women by lowering plasma lipids and reducing oxidative stress. *The Journal of Nutrition*. <https://doi.org/10.1093/jn/135.8.1911>
- Zhang, H., Liu, S., Li, L., Liu, S., Liu, S., Mi, J., & Tian, G. (2016). The impact of grape seed extract treatment on blood pressure changes: A meta-analysis of 16 randomized controlled trials. *Medicine (United States)*. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004247>
- Zheng, X.X., Xu, Y.L., Li, S.H., Hui, R., Wu, Y.J., Huang, X.H. (2013). Effects of green tea catechins with or without caffeine on glycemic control in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.032573>
- Zheng, X. X., Xu, Y. L., Li, S. H., Liu, X. X., Hui, R., & Huang, X. H. (2011). Green tea intake lowers fasting serum total and LDL cholesterol in adults: A meta-analysis of 14 randomized controlled trials. *American Journal of Clinical Nutrition*. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.010926>
- Zhu, X., Wu, C., Qiu, S., Yuan, X., & Li, L. (2017). Effects of resveratrol on glucose control and insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis. *Nutrition and Metabolism*. <https://doi.org/10.1186/s12986-017-0217-z>
- Zunino, S. J., Parelman, M. A., Freytag, T. L., Stephensen, C. B., Kelley, D. S., MacKey, B. E., ... Bonnel, E. L. (2012). Effects of dietary strawberry powder on blood lipids and inflammatory markers in obese human subjects. *British Journal of Nutrition*. <https://doi.org/10.1017/S0007114511006027>
- Zunino, S.J., Peerson, J.M., Freytag, T.L., Breksa, A.P., Bonnel, E.L., Woodhouse, L.R., Storms, D.H. (2014). Dietary grape powder increases IL-1 β and IL-6 production by lipopolysaccharide-activated monocytes and reduces plasma concentrations of large LDL and large LDL-cholesterol particles in obese humans. *British Journal of Nutrition*. <https://doi.org/10.1017/S0007114514000890>

Tabella 1

Effetti dei polifenoli su glicemia ed insulina a digiuno, indice HOMA ed HbA1c: meta-analisi di studi d'intervento							
Fonte (range polifenoli)	n. studi	Caratteristiche dei partecipanti	Durata intervento (settimane)	Δ Glicemia mg/dl (95% IC)	Δ Insulina (μU/ml) (95% IC)	Δ Indice HOMA (95% IC)	Δ HbA1c (%) (95% IC)
Zheng et al, 2013 Catechine del tè verde (235.64-1206.9 mg/d)	22 RCT	1.584 soggetti, sovrappeso/obesi, SM, diabetici e prediabetici	3-24	-1,48* (-2.57, -0.40)	-0.04 (-0.36, 0.45)	-0.05 (-0.37, 0.26)	-0.04 (-0.15, 0.08)
Liu et al, 2013 Tè verde o estratto (208-1207mg/d)	17 RCT	1.133 soggetti, sani, sovrappeso/obesi, diabetici,	2-24	-2.0* (-3.0, -1.0)	-0.40 (-1.27, 0.46)	-0.04 (-0.67, 0.59)	-0.30* (-0.37, -0.22)
Hooper et al, 2012 Cioccolato fondente o cacao o bevanda al cacao o flavan-3-oli	11 RCT Glicemia / 5 insulina / 6 Homa /6 HbA1c	459 soggetti sani, sovrappeso, ipertesi, diabetici, dislipidemic, coronaropatici	2-18	0.0 (-4.0, 3.0)	-2.65* (-4.65, -0.65)	-0.67* (-0.98, -0.36)	nr
Zhu et al. 2017 Resveratrolo (8 -3000 mg/d)	9 RCT	283 soggetti con diabete tipo 2	4-12	-5.0* (-0.9, -1.0)	-0.64* (-0.95, -0.32)	-0.52* (-1.0, -0.04)	-1.10 (-2.46, 0.26)

Δ= variazione media rispetto al controllo; *statisticamente significativa; nr= non riportato

Tabella 2

Effetti dei polifenoli sul profilo lipidico: meta-analisi di studi d'intervento							
Fonte (range polifenoli)	n. studi	Caratteristiche dei partecipanti	Durata intervento (settimane)	Δ Col Tot (mg/dl) (95% IC)	Δ LDL-col (mg/dl) (95% IC)	Δ HDL-col (mg/dl) (95% IC)	
Zheng et al, 2011 Tè verde o estratto	14 RCT	1.136 soggetti sani e con fattori di rischio CV	3-12	-7.20* (-8.19, -6.21)	-2.19* (-3.16, -1.21)	0.25 (-0.73, 0.23)	
Wang et al, 2014 Tè nero o estratti (77.5 – 1350 mg/d)	15 RCT	605 soggetti sani, ipercolesterolemici, DMT2 e CAD	3-24	-2.53 (-11.47, 6.40)	-5.57* (-9.49, -1.66)	0.56 (-3.46, 4.58)	
Jia et al 2010 Cioccolato fondente e prodotti a base di cacao	8 RCT	215 soggetti sani, preipertesi, ipertesi, diabetici	2-18	-5.82 (-12.39, 0.76)	-5.87* (-11.13, -0.61)	1.12 (-2.70, 4.95)	
Tokede et al, 2011 Cioccolato fondente o cacao	10 RCT	320 soggetti sani, sovrappeso, ipertesi	2-12	-6.23* (-11.60, -0.85)	-5.90* (-10.47, -1.32)	-0.76 (-3.02, 1.51)	
Hooper et al, 2012 Cioccolato fondente o cacao o bevanda al cacao o flavan-3-oli	21 RCT	986 soggetti sani, sovrappeso, ipertesi, diabetici, dislipidemic, coronaropatici	2-18	-2.0 (-4.0, 1.0)	-3.0 (-5.0, 0.0)	1.0 (0.0, 2.0)	
George et al. 2018 Olio Oliva ↑ in polifenoli vs ↓ in polifenoli	12 RCT	soggetti sani e con rischio CV	3-12	-4.5* (-6.54, -2.39)	-3.54 (-7.27, 0.19)	2.37* (0.41, 5.04)	
Sahebkar 2013 Resveratrolo (8-1500 mg/d)	7 RCT	282 soggetti diabetici, dislipidemic, ipertesi, SM, coronaropatici	4-24	-8.70 (-21.54, 4.14)	-3.22 (-12.56, 6.12)	-0.26 (-4.25, 3.73)	

Δ=variazione media rispetto al controllo; * statisticamente significativa

Effetti dei polifenoli sulla Pressione Arteriosa: meta-analisi di studi d'intervento						
	Fonte (range polifenoli)	n. studi	Caratteristiche dei partecipanti	Durata intervento (settimane)	Δ PAS (mmHg) (95%IC)	Δ PAD (mmHg) (95%IC)
Liu et al, 2014	Tè verde e nero	25 RCT	1.476 soggetti sani, ipertesi, dislipidemici e coronaropatici	1-24	-1.8* (-2.4, -1.1)	-1.4* (-2.2, -0.6)
Peng et al, 2014	Tè verde (208 - 1207 mg/d)	13 RCT	1.367 soggetti preipertesi, ipertesi	3-12	-1.98* (-2.94, -1.01)	-1.92* (-3.17, -0.68)
Desch et al 2010	Cioccolato fondente o bevanda a base di cacao	10 RCT	297 soggetti sani, preipertesi, ipertesi	2-18	-4.5* (-5.9, -3.2)	-2.5* (-3.9, -1.2)
Ried et al, 2010	Cioccolato fondente o cacao (30-1000 mg/d)	15 RCT	476 soggetti normotesi, ipertesi	2-12	-3.2±1.9* (media±ES)	-2.0±1.3* (media±ES)
Hooper et al, 2012	Cioccolato fondente o cacao o bevanda al cacao o flavan-3-oli	22 RCT	918 soggetti sani, sovrappeso, ipertesi, diabetici, dislipidemici, coronaropatici	2-18	-1.50 (-3.43, 0.3)	-1.60* (-2.77, -0.43)
Li et al. 2015	Supplemento di polifenoli dell'uva (150 -1.400 mg/die)	10 RCT	561 soggetti sani, ipertesi, SM	2-16	-1.48* (-2.79, -0.16)	-0.50 (-1.46, 0.46)
Feringa et al, 2011	Polifenoli estratti dai semi dell'uva	9 RCT	390 soggetti ipertesi, SM, diabete, ipercolesterolemia	2-24	-1.54* (-2.85, -0.22)	-0.65 (-1.67, 0.36)
Zhang et al, 2016	Polifenoli estratti dai semi dell'uva (100 -2000mg/d)	16 RCT	810 soggetti sani, preipertesi, ipertesi, SM	2-16	-6.07* (-10.7, -1.4)	-2.8* (-4.4, -1.18)

PAS= Pressione arteriosa sistolica; PAD= Pressione arteriosa diastolica; Δ= variazione media rispetto al controllo; *statisticamente significativa; SM=Sindrome Metabolica