



POSITION PAPER:

“EFFETTI DELL’ASSUNZIONE DI VINO IN MODO RESPONSABILE E IN DOSI MODERATE NELL’AMBITO DI UNO STILE DI VITA SANO”

**Documento redatto dal Gruppo di Lavoro
del CL.uster A.grifood N.azionale CL.A.N.
coordinato dal PROF. LORENZO MARIA DONINI**

Gruppo di Lavoro (GdL) per redazione Position Paper:

«EFFETTI DELL'ASSUNZIONE DI VINO IN MODO RESPONSABILE E IN DOSI MODERATE NELL'AMBITO DI UNO STILE DI VITA SANO»

Donini Lorenzo M.¹, Castelli Gabriele², Contel Michele³, Esti Marco⁴, Gazzaniga Valentina¹, Gerbi Vincenzo⁵, Giacco Rosalba⁶, Giovinazzo Giovanna⁷, Macrì Agostino⁸, Manzi Giorgio¹, Menchise Cinzia⁹, Poli Andrea¹⁰, Todisco Patrizia¹¹

1. "Sapienza" Università di Roma
2. FEDERVINI
3. Osservatorio Permanente sui Giovani e l'Alcool
4. Università degli Studi della Tuscia
5. Università degli Studi di Torino
6. Istituto di Scienze dell'Alimentazione, Consiglio Nazionale delle Ricerche
7. Istituto di Scienze delle Produzioni Alimentari, Consiglio Nazionale delle Ricerche
8. Unione Nazionale Consumatori
9. Soremartec Italia S.r.l,
10. Nutrition Foundation of Italy
11. Villa Margherita – KOS Care

Introduzione

Il presente articolo è un documento di consenso che vede il contributo di ricercatori provenienti da diverse aree culturali e da diverse istituzioni.

Affronta le caratteristiche storico culturali relative alla produzione e al consumo del vino, anche in relazione al modello mediterraneo, gli aspetti di ricerca in campo enologico nel promuovere una migliore qualità della produzione, la valutazione del rischio in ambito sanitario e le problematiche epidemiologiche e funzionali associate al consumo di bevande alcoliche, senza tralasciare alcuni degli effetti positivi delle molecole bioattive del vino, nonché le indicazioni che le linee guida nazionali e internazionali forniscono rispetto al consumo di vino e di bevande alcoliche.

Le conclusioni intendono fornire alcune indicazioni per un consumo responsabile e in dosi moderate, individuando comportamenti particolarmente rischiosi e gruppi di popolazione da considerare con maggiore attenzione, ma anche la considerazione di come il consumo di vino “responsabile e a dosi moderate”, che è da sempre parte integrante del Modello Mediterraneo, sia più che accettabile se associato a un rischio minimo per la salute, in rapporto a una componente edonistica e in considerazione delle nostre tradizioni socio-culturali, storiche, economiche e ambientali.

BREVE STORIA DEL CONSUMO DI VINO

Il consumo di cibo, bevande e altre sostanze da parte degli esseri umani ha una lunga storia. Affonda in quella dei nostri antenati antropomorfi bipedi, che si differenziarono milioni di anni fa nelle foreste dell’Africa orientale e meridionale e da cui emerse una primordiale forma di umanità. I primi *Homo* avevano caratteristiche ecologiche, biologiche e comportamentali nuove rispetto agli altri primati bipedi dell’epoca, essendosi adattati, in primo luogo, a una prevalente nicchia trofica da animale saprofago. Il seguito della storia, per oltre due milioni di anni, si sviluppa in contesti paleolitici e in un arco di tempo incommensurabile rispetto ai tempi storici; ne sono protagoniste piccole bande di cacciatori-raccoglitori che, fino a pochi millenni dal presente, hanno rappresentato l’unica modalità di interazione degli esseri umani con l’ambiente naturale.

In questo scenario, la comparsa evolutiva di *Homo sapiens* rappresenta un vero e proprio “salto quantico”, non tanto per le esigenze nutrizionali e metaboliche che il nostro *Bauplan* bio-ecologico richiede e che sostanzialmente mantiene rispetto ad altre specie del genere *Homo*, quanto piuttosto per le facoltà cognitive che *Homo sapiens* mostra sul piano della trasmissione culturale e del pensiero razionale, immaginativo e simbolico, a loro volta riconducibili al nuovo assetto della scatola cranica e del voluminoso contenuto encefalico che tutt’oggi ci caratterizzano.

Pertanto, come documentato da un crescente numero di evidenze archeologico-preistoriche e paleoneurologiche, la specie umana anatomicamente moderna mostra un incremento delle esigenze culturali anche nei confronti del cibo, delle bevande e di altre sostanze, che diventano necessarie non solo per soddisfare i bisogni primari dell’alimentazione, ma acquisiscono una varietà di significati semantici di grande rilevanza, con funzioni psicologiche, comunicative, identitarie, spirituali ed edonistiche. In seguito, a partire da alcuni millenni fa – con il passaggio da strategie di caccia e raccolta alla produzione del cibo, a seguito della cosiddetta “rivoluzione neolitica”; cioè con lo sviluppo di pratiche agricole e dell’allevamento di animali domestici – un particolare significato culturale, più che nutrizionale, lo assume una bevanda fra le altre: il vino. La *vitis vitifera*, pianta rampicante che cresceva spontanea nelle foreste già trecentomila anni fa, sembra infatti sia stata all’origine delle odierne piante di vite e il vino il risultato casuale della fermentazione del suo succo dimenticato in qualche recipiente e assaggiato per caso scoprendone il sorprendente sapore e l’effetto inebriante.

Benché il campo di ricerca sui fattori evolutivi associati al consumo di bevande alcoliche sia ancora in fase iniziale, alcuni studiosi hanno stabilito con una certa attendibilità alcune linee promettenti di lavoro. In particolare l’ipotesi formulata dal biologo Robert Dudley prevede che l’alcol contenuto nella frutta

fermentata, per le sue qualità volatili ed olfattive, abbia agito nelle comunità umane come segnale biologico di attrazione verso alimenti ad alto valore calorico e nutrizionale. Tale meccanismo (chiamato talvolta “*hangover theory*”) instaura un’elevata “ricompensa” (il piacere connesso all’alcool) a fronte di un apporto nutrizionale necessario. L’equilibrio tra le due dimensioni si ha però solo in condizioni di scarsa disponibilità della risorsa ricercata (in questo caso la frutta fermentata). Tuttavia lo stesso meccanismo agisce come fattore di induzione al consumo in eccesso quando esso è facilmente reperibile: in questo caso prevale la dimensione negativa (il danno associato alla ricerca del solo piacere della sostanza) con l’effetto di trasformare il vantaggio originario per la specie in svantaggio per la salute umana (si parla in questo caso di “*hijack theory*”).

Nel tempo prende corpo una nuova trasformazione dell’uso e del significato del vino. Esso assolve progressivamente alla funzione di rafforzare i legami cooperativi sia nella forma del patto di alleanza (che dà forma all’idea di fiducia e fedeltà) sia nella forma di uno stimolo alla creatività e al pensiero laterale.

C’è quindi la necessità di bilanciare il valore nutrizionale del vino (fonte di calorie) con gli aspetti legati alla perdita di controllo associata al piacere che sfocia nell’abuso. Ciò ha contribuito a modellare nel tempo una narrazione culturale che assume l’esperienza del piacere legato al consumo di bevande alcoliche (entro una dimensione simbolicamente strutturata e antropologicamente regolata) alla quale si contrappone un ideale regolativo di moderazione. Le bevande alcoliche insomma come traccia di uno scatto funzionale della specie: lo stimolo alla creatività, al *problem solving* e al comportamento cooperativo. Storicamente il bere si consolida lungo queste linee. La moderazione emerge faticosamente come ideale di equilibrio e pedagogia della distrazione e della convivialità contro l’eccesso.

Non stupisce, dunque, che la produzione del vino, diffusa già dal V al IV millennio a.C., abbia assunto un ruolo rituale, simbolico e alimentare preminente nell’intero bacino del Mediterraneo e nel vicino Oriente antico, tale da identificarlo anche come sistema preventivo di mantenimento della salute, vero e proprio (presunto) farmaco, mezzo per disciogliere e veicolare al corpo altre sostanze.

L’uso diffuso del vino come alimento, strumento di gratificazione e farmaco è giustificato dall’idea che la sua natura sia calda e umida, simile a quella del sangue e del seme, costituenti vitali del corpo. Per questo in tutte le culture antiche il vino va assunto in diluizione e in dosi moderate ed è pressoché precluso alle donne, esseri medicalmente concettualizzati come umidi e freddi e, pertanto, non in grado di elaborare il surriscaldamento indotto dalla bevanda. Rispettate queste indicazioni, il vino ha qualità benefiche importanti: scalda e rafforza corpi indeboliti; la sua qualità umida lo rende un diuretico; la sua qualità calda un astringente; la semplice vista ne fa un antisettico. La sua assunzione può essere consigliata dal medico per liberare il corpo dagli effetti nocivi degli umori in disequilibrio; il vino bianco, la cui forza è meno violenta, può fungere da correttivo per stati sclerotici del corpo femminile, ammorbidendolo e rendendolo adatto al concepimento; è sempre presente nelle farmacopee, in tutti i casi in cui sia necessario correggere una natura fredda. La sua insistita presenza in tutte le fonti mediche e non mediche del mondo antico è legata alla facilità del suo reperimento e alla gradevolezza della sua assunzione, parte di un uso alimentare consolidato e, se utilizzato con le opportune modalità, privo di effetti collaterali propri di altre sostanze più tossiche (Jouanna J., 2012; Onians RB., 1998; Norrie PA., 2002; Gazzaniga V., 2017).

Queste qualità, vere o presunte, giustificano la presenza di lunga durata ancora nelle farmacopee occidentali di uso moderno, come il Ricettario fiorentino (1498), il testo erbario di P. A. Mattioli (1544) o il Teatro farmaceutico di G. Donzelli (1611). In questi testi sopravvive l’associazione antica tra vino e forza vitale, veicolata attraverso il processo alimentare, in cui la linfa della vite rifornisce quella umana. Il vino, infatti, raggiunge il cervello, sede centrale di governo del corpo nella tradizione encefalocentrica e luogo di formazione del midollo e del seme, attribuendo vigore e forza sessuale. Alla luce di questa equivalenza vitale si spiegano una serie di costumi antichi e moderni, come il brindisi e lo scambio di coppe di vino degli sposi come augurio di fecondità e lunga vita, pratiche religiose come i rituali romani della ninfa Anna Perenna in cui si bevono tanti bicchieri di vino quanti anni si desidera vivere, il costume funerario greco e romano di inumidire e scaldare le ossa dei morti con le libagioni di vino, nel momento in cui si apprestano a varcare le soglie senza calore dell’Ade. L’uso romano di “placare il genio con il vino”, se il *genius* va inteso come una delle forme dell’anima tripartita che ha sede nel cervello, nel cuore e nel fegato, o l’abitudine di bagnare le tempie o il capo col vino si spiega in base alla fisiologica tendenza del corpo ad attrarre e conservare ciò che reintegra la sua umidità vitale, quando il corpo la smarrisce, per esempio nella malinconia o nel mal d’amore.

Gli usi simbolici e anche farmacologici protratti di una sostanza a cui si attribuisce culturalmente la stessa natura degli elementi che consentono i processi di generazione (il seme e il sangue) si giustifica, dunque, in base al principio che il vino è il nutriente principe del principio vitale, che è umido e caldo. Nel sistema allopatrico che ha origine negli scritti attribuiti a Ippocrate e che rimane vivo in Europa almeno fino al primo Evo moderno, somministrare vino in caso di debolezza, febbre, mancanza di appetito, stati di estrema magrezza, malattie polmonari, difetti della forza generativa significa, insomma, usare la sua natura per correggere tutti gli stati di consunzione della forza vitale.

Per gli esseri umani, pertanto, il consumo di cibi e bevande risponde a esigenze di tipo nutrizionale, ma anche alla ricerca di piacere e benessere psico-fisico. Oltre a un valore nutrizionale, il cibo e le bevande hanno quindi un valore edonistico. Lo dice bene Sir David Spiegelhalter – docente di analisi del rischio pubblico all’Università di Cambridge: *“alla luce del piacere verosimilmente associato al bere a dosi moderate, affermare che “non vi siano limiti sicuri” non sembra essere un argomento forte a favore dell’astensione dagli alcolici. Non esiste un livello sicuro compatibile con la guida e tuttavia i governi non raccomandano di evitare di guidare. A pensarci bene non esiste un livello sicuro per la vita come tale, ma nessuno si sognerebbe di predicare di astenersi dal vivere...”*. A sostegno della stessa posizione l’antropologo Dwight Heath ha scritto: *“è molto curioso che quello che scrittori, professionisti della salute, scienziati e ricercatori di tutte le discipline scrivono circa le bevande alcoliche trascuri il fatto che coloro che bevono lo fanno perché lo trovano divertente e piacevole (Heath D., 2000)”*.

Per spiegare tutto ciò possiamo fare riferimento a come è costituito il sistema di controllo della nostra alimentazione, che, volendo semplificare, comprende un sistema omeostatico, che risponde a esigenze fisiologiche e metaboliche, e dal sistema edonico o “della ricompensa” che viene coinvolto dagli stessi circuiti del piacere sollecitati da altri stimoli (alcune droghe, la sessualità, ad esempio) (Campos A., 2022; Coccorello R., 2018).

La ricerca del piacere, anche nel cibo, nasce con l’uomo grazie allo sviluppo delle proprie attività sensoriali. Tale ricerca ha portato allo sviluppo nell’antica Grecia di una concezione di pensiero chiamata “Edonismo” e ha trovato conferma negli studi di neurobiologia, che hanno portato all’individuazione di aree cerebrali preposte a riconoscere la sensazione di piacere (mesencefalo, dove è localizzato il sistema dopaminergico, e sistema limbico dove sono localizzati il *nucleus accumbens*, l’ippocampo e l’amigdala). La posizione filosofica edonica non invita comunque agli eccessi e alle passioni violente che precludono la possibilità di esperire il vero piacere, fine ultimo della vita umana a scapito di dolore e sofferenza intrinsecamente connesse all’esistenza. Secondo l’edonismo, dunque, il piacere sarebbe uno stato di appagamento connesso al raggiungimento di un equilibrio omeostatico attraverso il soddisfacimento dei desideri e consisterebbe in una condizione di atarassia (mancanza di turbamento dell’anima) e aponia (assenza di dolore del corpo).

Diversi studi hanno dimostrato come la risposta emotiva all’assunzione di vino sia oggettivamente rilevabile e variabile a seconda degli stimoli sensoriali coinvolti anche grazie ai composti volatili del vino (la struttura, il floreale, il fruttato e lo speziato, ... attraverso la vista, il gusto, l’olfatto) (Koob GF., 1998; Tonacci A., 2021).

È necessario che i due sistemi citati, omeostatico e edonico, siano in equilibrio e che la componente edonica non prevalga sulla componente fisiologica né, d’altro canto, venga negata. Il rischio altrimenti, in ambedue i casi, è l’eccessiva introduzione di alcuni cibi e bevande (iperpalatabili, gratificanti) fino all’abuso. Come sostengono Moro e Niola (2023) il vino è dono di Dioniso-Bacco, nume dell’ebbrezza e della forza vitale che introduce nel mondo un caos che è necessario accettare ma anche sapere controllare. Questo dono prezioso secondo il mito è allo stesso tempo pericoloso sia per chi ne abusa sia per chi lo respinge.

Da questo punto di vista è importante che le politiche che mirano a “un’assunzione di vino responsabile e in dosi moderate” non eccedano nel promuovere campagne “negative”. Si è visto, infatti, che la negazione del piacere (attraverso diete restrittive o poco gratificanti, ad esempio) ottiene l’effetto opposto di stimolare la ricerca e il sovraconsumo di ciò che viene negato, sia individualmente, sia collettivamente. Nel caso del vino poi al piacere della sua assunzione si aggiunge anche quello del “proibito” (Memon AN., 2020; O’Malley P., 2004).

Collicelli e Contel (2023), dell’Osservatorio Permanente sui Giovani e l’Alcool, riportano che in Italia il senso della moderazione consiste in un richiamo costante all’equilibrio che costituisce la linea di condotta della

gran parte di chi beve. Questa dimensione di moderazione reale consiste nella capacità e nella competenza di saper gestire la bevanda. Non si tratta di una mera questione aritmetica di soglie e di quantità; piuttosto di una presa d'atto del fatto innegabile che i più che bevono lo fanno in modo sensato e avvertito. Non sono pertanto necessarie politiche di salute pubblica miranti alla riduzione dell'abuso che colpiscono però in proporzione molto di più chi già si mostra capace di autocontrollo e maturità di decisione. La difesa del bere con moderazione ha quindi un certo valore di prevenzione e di diffusione di comportamenti salutari. Essa va perciò tutelata dai tentativi, in apparenza incontrovertibili, di sopprimere il riferimento alla distinzione uso/abuso e la demonizzazione della dicitura "bere moderato" in nome della salute.

Tra l'altro l'Italia è risultata essere il primo Paese dell'Ue che ha ridotto di più del 25% i suoi consumi, raggiungendo questo risultato senza politiche coercitive ma con l'auto-regolazione, oltre che con un approccio di attenzione alla persona, allo stile di vita, all'integrazione del vino e di altre bevande in un comportamento alimentare complesso, che spiega perché gli italiani sanno bere meglio e vivono più a lungo.

ASPETTI SOCIOCULTURALI RELATIVI AL CONSUMO DI VINO

a. Consumo di bevande alcoliche e vino

Sulla base dei dati dell'Osservatorio Nazionale Alcol dell'Istituto Superiore di Sanità (ONA-ISS; <https://www.epicentro.iss.it/alcol/>) e dell'ISTAT (<https://www.istat.it/it/archivio/270163>) relativi all'anno 2021:

- la prevalenza degli astemi è stata pari al 18,8% tra gli uomini e al 37,5% tra le donne senza variazioni significative rispetto alla precedente rilevazione;
- per entrambi i sessi le percentuali più elevate di consumatori sono nella classe di età 18-64 anni, mentre i valori più bassi si rilevano tra i minorenni (83% circa tra i maschi; 63% tra le femmine);
- la prevalenza dei consumatori giornalieri di bevande alcoliche (almeno una bevanda pro die) di età superiore a 18 anni è stata nel 2021 del 30,7% per gli uomini e dell'11,9% per le donne;
- per entrambe i generi la prevalenza è minima nella classe più giovane (M=10,2%; F=3,6%), aumenta con l'età con i valori più elevati negli ultra 75enni (47,1% tra gli uomini; 16,6% tra le donne);
- la prevalenza di consumatori giornalieri di sesso maschile è superiore per tutte le classi di età;
- il vino è la bevanda alcolica più consumata sia tra gli uomini sia tra le donne: nel 2010, il consumo medio *pro capite* di alcol puro di 6,95 litri era rappresentato da 4,45 litri di etanolo derivato dal consumo di vino, 1,66 litri dal consumo di birra e da 0,84 litri dall'alcol ingerito attraverso il resto degli alcolici;
- nel 2021 il 65,7% degli uomini e il 43,7% delle donne ha consumato vino senza variazioni significative rispetto alle rilevazioni 2019-2020 anche se si riscontra un lieve costante aumento di consumo dal 2014 al 2021 tra le donne per quanto riguarda il consumo di vino;
- la prevalenza dei consumatori di vino fra i maschi è superiore a quella delle consumatrici in tutte le classi di età.

Da notare che oltre all'assunzione media sono rilevanti ai fini dell'impatto sulla salute, anche le modalità di assunzione dell'alcol: consumo abituale eccedentario (sia in termini di frequenze, sia in termini di quantità, rispetto ai limiti di consumo di bevande alcoliche stabiliti nelle linee guida in relazione al genere e all'età della persona), consumo lontano dai pasti, *binge drinking* ["bere per ubriacarsi", "consumo episodico eccessivo": assunzione, in un'unica occasione di consumo, di elevate quantità di alcol: 60 g o più di alcol, equivalenti 5-6 Unità Alcoliche (UA)].

Consumo abituale eccedentario:

- nel 2021 il 12,7% degli uomini e il 6,1% delle donne di età superiore a 11 anni hanno dichiarato di aver abitualmente ecceduto nel consumare bevande alcoliche;
- la percentuale più elevata di consumatori abituali eccedentari si osserva tra gli adolescenti di 16-17 anni (M=35,4%; F=29,0%) e tra gli anziani ultra 65enni (31% tra i maschi nella fascia di età 65-74 anni)];
- la prevalenza dei consumatori abituali eccedentari è maggiore tra i maschi in tutte le classi di età;

- la prevalenza dei consumatori eccedentari abituali è diminuita rispetto al 2011 passando dal 7.9 al 6.1% tra le donne e dal 18.1 al 12,7% tra gli uomini.

Consumo fuori pasto:

- negli ultimi anni si è assistito a una progressiva riduzione del consumo in particolare di vino ai pasti;
- i consumatori di vino o alcolici fuori pasto sono stati nel 2021 il 40,2% degli uomini e il 21,7% delle donne di età superiore a 11 anni;
- la prevalenza aumenta dalla classe di età 11-15 anni (M=2,4%; F=3,0%) fino a raggiungere i valori massimi tra gli uomini nella fascia di età 25-44 anni, con oltre la metà delle persone che dichiara di consumare bevande alcoliche lontano dai pasti (M=54,7%).

Consumatori *binge drinking*:

- la prevalenza dei consumatori che hanno dichiarato almeno un episodio di *binge drinking* negli ultimi 12 mesi, nel 2021 è stata pari al 9,5% tra gli uomini e 3,6% tra le donne di età superiore a 11 anni;
- le percentuali di *binge drinker* sia di sesso maschile che femminile sono le più elevate nell'adolescenza e raggiungono i valori massimi tra i 18-24enni (M=18,3%; F=11,0%);
- la percentuale di *binge drinker* è maggiore tra i maschi in tutte le classi età.

A livello globale, il consumo totale di alcol pro capite nella popolazione adulta mondiale rimane stabile a 6,4 litri di alcol puro all'anno tra il 2010 e il 2016, con un'ampia variazione nel consumo totale di alcol tra le regioni globali. Nonostante questa tendenza stabile nel consumo globale di alcol pro capite, il consumo episodico eccessivo è diminuito dal 20,5% nel 2010 al 18,2% nel 2016, con un conseguente calo dell'11,2% nel periodo considerato – un calo destinato ad aumentare al 19,5% tra il 2000 (22,6% tra la popolazione adulta) e 2016 (18,2% tra la popolazione adulta).

Nel 2016 (questa è la data più recente in cui l'OMS fornisce i valori del consumo di alcol pro-capite), l'Italia ha il terzo livello più basso di consumo di alcol pro-capite registrato nei paesi della regione europea (UE, Norvegia, Svizzera e Regno Unito) con 7,1 litri di alcol *pro-capite* per gli adulti. Considerando solo i Paesi dell'UE, l'Italia si colloca al penultimo posto. Dal 1973, il consumo pro-capite di alcol in Italia è diminuito del 60,8%. Si tratta del calo più marcato tra tutti i paesi UE. Questo calo del consumo di alcol in Italia ha coinciso con aumenti significativi del reddito disponibile. In breve, le bevande alcoliche sono diventate più accessibili per i consumatori tra il 1973 e il 2000. Tuttavia, in quel periodo, il consumo pro-capite di alcol in Italia è diminuito massicciamente.

Questo in una cornice europea di consumi in declino. Nella media UE, secondo l'OMS il consumo di alcol pro-capite è diminuito del 20% dal 1975. Secondo il rapporto sullo stato dell'OMS (2019), il consumo complessivo pro-capite nei paesi UE+ è diminuito da 11,5 a 11,3 litri di alcol puro (con una leggera diminuzione dell'1,5%) tra il 2010 e il 2016. Tuttavia, il consumo episodico eccessivo (il c.d. *binge drinking*) nei paesi UE è diminuito del 10,7. % (-16% tra le donne e -8,9% tra gli uomini) nello stesso arco di tempo: dal 34,1% nel 2010 al 30,4% nel 2016. In altre parole, negli anni il consumo è diminuito spostandosi su produzioni di maggior qualità secondo modelli responsabili di consumo di bevande alcoliche (https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Alcohol_consumption_statistics; <https://www.who.int/data>).

b. Vino/bevande alcoliche e dieta mediterranea

Un consumo moderato di alcol [2-3 Unità Alcoliche (UA) – 25-40 g di alcol per l'uomo; 1-2 UA – 13-25 g per la donna], entra certamente a far parte del modello dietetico Mediterraneo (in genere sotto forma di vino), che come è noto rappresenta uno dei pattern alimentari più efficaci nel ridurre il rischio delle malattie degenerative tipiche della nostra società. Tale consumo, infatti, è considerato un indicatore di aderenza al modello dalla maggior parte dei sistemi a punteggio che valutano la cosiddetta "mediterraneità" di uno stile alimentare (Trichopoulou A., 2003; Bibiloni MDM., 2017). Il ruolo del consumo di alcol nel modello dietetico mediterraneo è in genere direttamente collegato alla moderazione: i sistemi a punteggio citati attribuiscono in genere un punteggio inferiore o nullo sia agli astemi sia ai consumatori di dosi non moderate (Trichopoulou A., 2003).

È importante precisare che il consumo di vino sembra giocare un ruolo essenziale nel determinare l'effetto protettivo tipico dello stile alimentare mediterraneo. Autori greci hanno per esempio rilevato che

l'associazione protettiva tra dieta mediterranea e riduzione del rischio di morte per qualunque causa è spiegata per quasi un quarto (precisamente per il 23,5%) dal consumo moderato di alcol; il contributo degli altri componenti del *pattern* dietetico, valutati individualmente, era costantemente inferiore a quello dell'alcol a dosi moderate (Trichopoulou A., 2003).

Dati più recenti hanno anche precisato che l'adesione a uno specifico modello di consumo dell'alcol, tipico del mondo mediterraneo (il cosiddetto MADP, o *Mediterranean Alcohol Drinking Pattern*), si associa a una significativa riduzione del rischio di morte per qualunque causa (-46%) (Barbería-Latasa M., 2022), in assenza di alterazioni di fattori di rischio (come l'ipertensione) osservati invece per consumi di simile livello al di fuori di questo stile alimentare (Hernandez-Hernandez A., 2023).

Sul piano meccanicistico va invece precisato che i pochi studi che hanno potuto confrontare gli effetti del vino con quelli di altre bevande alcoliche non hanno in genere identificato significative differenze, a parità di contenuto di alcol, tra le varie fonti alimentari dell'alcol stesso. Probabilmente contribuisce all'effetto protettivo osservato il fatto che nel modello mediterraneo il vino viene consumato prevalentemente ai pasti, in quantità mediamente moderate, e senza i picchi del *binge drinking* che si associano notoriamente, al contrario, all'aumento delle patologie degenerative (Hernandez-Hernandez A., 2015).

Sembrerebbe quindi di poter concludere che un moderato consumo di vino fa parte a pieno titolo del modello mediterraneo, e sembra contribuire in maniera significativa alla capacità di questo modello di svolgere un ruolo di prevenzione specie in ambito cardiovascolare. L'effetto sembrerebbe prevalentemente dovuto al contenuto alcolico del vino, anche se alcuni studi hanno identificato un ruolo significativo, a tal proposito, di alcuni componenti minori del vino stesso (Hrelia S., 2023).

IMPATTO DELLA RICERCA ENOLOGICA NEL PROMUOVERE UNA MIGLIORE QUALITÀ DELLA PRODUZIONE

Il comparto vitivinicolo è un settore strategico del sistema agroalimentare italiano non soltanto per il positivo ruolo economico, ma anche per il forte valore evocativo di tradizioni, culture e di valenza ambientale generato dal sistema vigneto.

Dopo il 1986, anno segnato dallo scandalo del metanolo, l'enologia correttiva ha lasciato spazio all'enologia di espressione; in particolare l'attenzione della ricerca si è spostata dal vino all'uva, al fine di trasferire i componenti nobili dall'uva al vino e favorirne la loro conservazione nel tempo, limitando il ricorso ad additivi e coadiuvanti.

Se guardiamo con un po' di attenzione alla composizione del vino, ci rendiamo conto che per l'83-84% è acqua e per circa il 13-14% è alcol; rimane circa un 3%, ma di questo ancora almeno la metà sono prodotti di fermentazione (glicerolo) e acidi organici, interessanti, ma uguali in tutti i vini. Quindi la diversità, anche se chiaramente percepibile alla vista, al profumo e al gusto, è affidata a pochi grammi per litro di componenti derivati direttamente dall'uva. Polifenoli e aromi ci permettono di percepire, gustare e descrivere le differenze ma non l'acqua né tantomeno l'alcol.

Anzi, se, come afferma una parte della classe medica, l'alcol è un pericoloso cancerogeno, qualunque sia la bevanda che lo contiene e indipendentemente dalla dose assunta, allora il bevitore saggio, consumando moderate quantità di vino, dovrà considerare l'alcol solo come un possibile danno collaterale, un possibile pericolo da tenere presente, senza però indurlo a rinunciare al piacere che questa fantastica e millenaria bevanda gli fa provare, soprattutto grazie alle sostanze minori. Infatti, il pericolo indica qualcosa che ha il potenziale di causare danni, mentre il rischio è la probabilità che si verifichi un danno, in base all'esposizione a tale pericolo (<https://www.efsa.europa.eu/it/discover/infographics/hazard-vs-risk>).

Il fattore che rappresenta il pericolo è ovviamente l'alcol, ma il consumatore potrà valutare quale effettivo rischio esista per lui nel consumare vino, bevanda complessa costituita non solo di alcol e acqua. Per valutare se il pericolo si trasformi in un rischio percentualmente rilevante occorre documentarsi: unanime il parere dei ricercatori sulla tossicità intrinseca dell'alcol, ma non sugli effetti delle basse dosi, da molti considerati protettivi per le patologie cardiovascolari. Inoltre si possono considerare le migliaia di articoli, pubblicati da insigni ricercatori medici su riviste scientifiche (Hrelia S. et al., 2023), che ci informano sul potenziale beneficio delle sostanze antiossidanti, molto reattive e biodisponibili, presenti nel vino perché derivate direttamente

dall'uva, rese disponibili dal processo di vinificazione e stabilizzate dalla presenza dell'alcol e degli acidi organici peculiari dell'uva e del vino.

Tutti riconoscono un grande valore alla dieta mediterranea, che produce degli indiscutibili effetti benefici sulla salute dell'uomo grazie all'apporto di frutta e verdura, carboidrati non raffinati, frutta secca, cereali, pesce e olio di oliva. Un modello adottato tradizionalmente in quei paesi del bacino del Mediterraneo (Italia, Francia e Spagna soprattutto) dove tali cibi sono prodotti e dove il vino è considerato, al pari degli altri alimenti, come parte integrante della dieta e dove la cultura educa al suo consumo, insegnando a conoscere il prodotto e a non abusarne. In questi territori si è così consolidata una cultura del vino in accompagnamento al cibo, che non ama sentirne parlare come di una qualunque bevanda alcolica, scelta per sfruttare il suo contenuto in alcol e ottenerne un effetto euforizzante, disinibente, bevuta distrattamente e ripetutamente in ore e momenti dedicati al rilassamento o addirittura allo sballo.

a) Migliorare l'apporto selettivo al vino delle sostanze utili dell'uva

Il vino, soprattutto quello rosso, contiene i polifenoli (quelli delle uve sono classificati in due categorie: i flavonoidi (ovvero proantocianidine o tannini condensati, antociani, flavonoli) ed i non flavonoidi (rappresentati da acidi fenolici e stilbeni), che sono antiossidanti naturali presenti nelle piante. Tali sostanze hanno la capacità di bloccare i radicali liberi nocivi che si formano nell'organismo, costituendo una barriera di difesa nei confronti dei problemi cardiovascolari.

L'approfondimento delle conoscenze sull'uva, da un punto di vista del contenuto delle sostanze polifenoliche (in particolare di antociani e tannini) e dell'estrattibilità delle stesse, ha permesso di migliorare la valutazione della qualità di tale materia prima, consentendo di impostare razionalmente la fase di macerazione nel processo di vinificazione, allo scopo di sfruttare al meglio le potenzialità raggiunte dall'uva nel vigneto (Morata A. et al., 2019). Inoltre, i nuovi processi di vinificazione, associati ad una approfondita conoscenza dell'uva, hanno permesso di ottenere migliori risultati sull'affinamento e la *shelf life* del vino. Infatti, con la vinificazione iniziano profonde trasformazioni a carico delle sostanze polifenoliche, tra cui l'estrazione selettiva dei costituenti dell'uva nel mosto durante la pigiatura, la macerazione, la torchiatura, che continuano durante l'invecchiamento del vino (Morata et al., 2019). Questi fenomeni sono influenzati dalla concentrazione dei reagenti, dalle condizioni di temperatura, dal pH, dall'etanolo (EtOH), dal biossido di zolfo (SO₂) e infine dal processo tecnologico. L'ossigenazione del vino in fusti di legno permette agli ellagitannini presenti nel legno di comportarsi come efficaci regolatori di ossidazione del vino, provocando l'iperossigenazione di alcuni composti e la formazione, via acetaldeide, dei complessi tannini-antociani che rendono più stabile il colore.

b) Ridurre il contenuto di alcol del vino

I produttori sono consapevoli che la domanda di bevande come birra, vino e *spirits*, a ridotto contenuto di alcol è in costante crescita. Le Istituzioni europee, a tutela dei consumatori e degli stessi produttori di vino, hanno di recente deciso di disciplinare la materia. L'azione regolatoria della nuova OCM (Organizzazione Comune di Mercato) vitivinicola è, dunque, giunta a riconoscere la produzione di vini totalmente o parzialmente privati di etanolo, autorizzando le diciture "vino dealcolizzato" (titolo alcolometrico effettivo non superiore a 0,5 % vol) o "vino parzialmente dealcolizzato" (titolo alcolometrico effettivo superiore a 0,5 % vol) (Feilhes C. et al., 2023). Al momento in Italia non è possibile detenere in cantina le soluzioni alcoliche che derivano dall'operazione e questo impedisce la diffusione della pratica.

Numerosi studi hanno, peraltro, dimostrato che eccessive concentrazioni di etanolo sono causa di disequilibrio sensoriale del vino perché aumentano la sensazione di bruciore e amaro, diminuendo quella acida e mascherando la percezione di alcuni composti aromatici come esteri, alcoli superiori e monoterpeni (Faisal Eudes Sam et al., 2021).

L'esigenza di limitare il contenuto alcolico dei vini è fortemente sentita anche per contrastare gli effetti dell'aumento delle temperature, e/o per evitare i dazi più elevati imposti da alcuni paesi sui vini con alta gradazione alcolica.

A tal scopo si possono adottare diverse tecniche, alcune ancora in fase di studio, nei vari stadi del processo di produzione: in vigna, durante la fermentazione alcolica e sul vino finito.

In vigneto, si può intervenire evitando l'accumulo di concentrazioni zuccherine eccessive nelle uve per garantire una minore gradazione alcolica potenziale dei mosti, agendo sulla superficie fogliare della pianta (sfogliatura e cimatura severa, potatura tardiva, ombreggiamento) e con vendemmie scalari delle uve.

Indurre fermentazioni a più bassa resa in alcol è un altro possibile approccio perseguibile mediante inoculo sequenziale con lieviti, in particolare non-*Saccharomyces*, caratterizzati da metabolismi secondari di trasformazione degli zuccheri, differenti dalla produzione di alcol.

Tecnologie di dealcolizzazione, da applicare in post-fermentazione sui vini finiti, rappresentano ulteriori possibili soluzioni. Si tratta di processi basati su distillazione, tecniche a membrana, colonna a cono rotante. Buoni risultati, però, sono stati osservati nei casi in cui la riduzione di alcol è solo parziale, e per questo è al momento l'unica ammessa per i vini IGP e DOP. La dealcolizzazione totale, invece, suscita ancora numerosi interrogativi sia dal punto di vista tecnico che legislativo.

c) Minimizzare l'utilizzo di *input* nel processo di produzione

Una enologia di espressione varietale, preventiva e soprattutto meno interventista rispetto all'uso di additivi e coadiuvanti costituisce la nuova prospettiva della ricerca tecnica, in un'ottica di tutela della salute di operatori e consumatori, ma anche di sostenibilità e qualità del vino. Tra gli additivi in enologia, il biossido di zolfo o anidride solforosa (SO_2) è il più impiegato in virtù delle sue attività antimicrobica, antiossidante e del basso costo, ma è anche il conservante al quale, da tempo, si sta cercando di trovare un'alternativa. Il suo contenuto varia in base alla tipologia di vino, più alto nei bianchi e nei vini con concentrazioni di zuccheri elevate. Nei vini rossi è sempre inferiore, perché i polifenoli e i tannini provenienti dalla buccia svolgono già di per sé una funzione antiossidante. L'anidride solforosa deve essere, però, presente in quantità tali da non impattare sulle qualità organolettiche del prodotto finito, e un vino può essere di qualità, anche se contiene solfiti aggiunti, ma non in dosi eccessive. In considerazione di possibili effetti avversi sulla salute di alcune fasce di consumatori, l'OMS raccomanda una dose giornaliera di SO_2 non superiore a 0,7 mg/kg di peso corporeo, tenuto conto di tutte le fonti incluse nella dieta. È per questo che i nuovi approcci enologici e le ricerche in corso (Fia G. et al., 2023) sono rivolti ad un contenimento dell'uso di anidride solforosa (Giacosa S. et al., 2019; Giménez P. et al., 2023; Gutiérrez-Escobar R. et al., 2023; Picariello I. et al., 2020), rispettosi di almeno tre buoni principi:

- Rispettare la dose giornaliera ammissibile
- Migliorare la qualità dei vini prodotti
- Migliorare le strategie di *marketing*

Bisogna comunque considerare che vi sono fattori che rendono difficile la produzione di vini totalmente liberi da solforosa, in quanto durante la fermentazione alcolica i lieviti producono naturalmente SO_2 , come intermedio metabolico nella riduzione dei solfati. I ceppi di lieviti si possono classificare in basso produttori di SO_2 (e.g. *Saccharomyces cerevisiae* var. *ellipsoideus*) e in alto produttori (e.g. *Saccharomyces bayanus*). La solforosa prodotta dal lievito verrà in seguito legata da alcuni composti, in particolare da composti con gruppi carbonilici. Infatti il contenuto finale di SO_2 libera in uno specifico vino è determinato da molti suoi composti, come l'acetaldeide, il 2-chetoglutarato e il piruvato, ma anche dalla quantità di zucchero, composti che combinano permanentemente la SO_2 , rendendola totalmente inefficace ai fini antiossidanti e antisettici. Solo attraverso un'adeguata aggiunta di solforosa, il vino risulterà infine protetto da una certa quantità di SO_2 libera e attiva.

d) Controllo dei metaboliti a rischio per la salute

Altro argomento inerente ai problemi di sicurezza del vino è riconducibile ai microrganismi spontanei e, in particolare, a loro dinamiche di sviluppo incontrollato sia sull'uva che nel mosto/vino, da cui originano metaboliti pericolosi per gli effetti sulla salute. Numerosi sono gli articoli nella letteratura scientifica che trattano, da diversi anni, le cause e i possibili rimedi alla presenza nel vino di ocratossina A (OTA) prodotta da funghi (*Aspergillus* spp. e *Penicillium* spp.) in pre-raccolta e/o pre-fermentazione e delle ammine biogene (BA) tossiche prodotte da batteri, in genere batteri lattici, agenti della fermentazione malolattica (una fermentazione secondaria importante per la stabilità dei vini, soprattutto rossi) (Russo P. et al., 2016).

L'OTA, classificata dall'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro nel gruppo 2B (possibile cancerogeno per l'uomo) e per la quale l'Unione Europea consente un limite massimo nel vino di 2 ppb, quando presente

sulle uve migra nel mosto nel corso dell'ammestatura. Numerosi sono i metodi (fisici, chimici e biologici) di decontaminazione suggeriti dalla letteratura scientifica (Barghini P. et al., 2013), ciascuno con vantaggi (costo, semplicità d'uso, ecc.) e svantaggi (effetto sul colore e fenoli, ecc.) e un'efficienza di rimozione che va dal 2 al 98% (Ortiz-Villeda B. et al., 2021). I più promettenti e sostenibili sono, comunque, quelli basati sull'utilizzo di microrganismi (*bioremediation*) in grado di degradare la tossina nella forma non nociva per via enzimatica o in grado di rimuoverla per adsorbimento sulla parete cellulare, come nel caso dei lieviti nel corso della fermentazione (Esti M. et al., 2012). In via sperimentale, lieviti incapsulati sono risultati in grado di rimuovere in 48 ore l'80% dell'OTA, con il vantaggio che il successivo rilascio della tossina, per la rigenerazione delle sfere, può essere meglio controllato rispetto alle cellule libere.

Le BA tossiche, ad azione psicoattiva e/o vasoattiva, hanno origine in tutti gli alimenti fermentati dal catabolismo microbico degli aminoacidi corrispondenti, e raggiungono concentrazioni diverse a seconda della presenza di ceppi di batteri che le producono, della disponibilità di aminoacidi liberi e dell'espressione dei corrispondenti percorsi biosintetici. Nel caso del vino, dove comunque non è previsto un limite di legge, le pratiche di vinificazione (fermentazione, macerazione, invecchiamento e conservazione) possono influenzare i livelli di BA (istamina, tiramina, triptamina, putrescina e cadaverina), probabilmente a causa di un aumento della concentrazione di aminoacidi derivanti dalla buccia dell'uva, dall'autolisi del lievito o dal contatto con le fecce microbiche (Costantini A. et al. 2019). È comunque accertato che vini ottenuti con fermentazioni spontanee e bassi livelli di solfiti ne presentano più alte concentrazioni. Pertanto, il controllo di questi composti tossici nel vino si basa principalmente sull'adozione di strategie di prevenzione della loro formazione, piuttosto che di rimozione dalla bevanda, basate su l'aggiunta di solfiti e l'inoculo di colture starter, al fine di inibire la crescita di microrganismi indigeni non caratterizzati e potenziali produttori.

Una cosa appare chiara, se decidiamo di convivere con il pericolo costituito da moderate dosi di alcol, la miglior scelta che possiamo fare è il vino, meglio se di grande qualità, che ci consente di stimolare i sensi in modo unico, dandoci anche qualche apporto di sostanze sicuramente utili.

IMPATTO DEL VINO SUL NOSTRO ORGANISMO

a. Dati epidemiologici

Il *"Global status report on alcohol and health 2018"* dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, pubblicato il 21 settembre 2018, riporta che l'uso di alcol nel 2016 ha causato nel mondo circa 3 milioni di morti, pari al 5,3% di tutti i decessi, e un aumento di anni di vita persi a causa di malattia, disabilità o morte prematura pari al 5,1%. Diverse patologie sono state associate al consumo di alcol specie se eccessivo:

1. Malattie neoplastiche

In uno studio condotto su dati desunti dal *"Global Information System on Alcohol and Health"* del WHO, il consumo moderato di alcol (< 20 g/die di etanolo) è associato al 13.9% dei tumori contro il 46.7% connesso a un consumo elevato (> 60 g/die di etanolo) (lo studio non riporta peraltro i dati relativi alle percentuali di soggetti appartenenti a ogni categoria di consumo) (Rumgay H., 2021). L'Organizzazione mondiale della sanità ha ribadito più volte l'impossibilità di stabilire una soglia di consumo di alcol da ritenersi sicura in particolare per il rischio di comparsa di tumori (*Alcohol and cancer in the WHO European Region: WHO Regional Office for Europe*; 2020).

2. Epatopatie

Diverse evidenze scientifiche confermano la relazione tra consumo di bevande alcoliche e malattie del fegato essendo questo il principale organo che metabolizza l'alcol. Il rischio di epatopatie è associato alla dose di alcol, alle modalità e alla durata di consumo e ad altri fattori di rischio (fumo, sesso, genetica, obesità, comorbidità per epatite virale, emocromatosi, NAFLD, NASH). La stragrande maggioranza di chi consuma alcol in eccesso sviluppa una steatosi che può regredire se il consumo viene ridotto/abolito o che in alcuni casi evolve verso la fibrosi/cirrosi (Crabb, 2020).

3. Malattie cardiovascolari

In una revisione sistematica della letteratura (7 studi, 19548 partecipanti, *Follow-up* medio di 4–12 anni), si è visto come l'aumento della pressione arteriosa in funzione del consumo di bevande alcoliche fosse lineare senza un effetto soglia: la pressione sistolica aveva un aumento di 1,25 e 4,90 mmHg in relazione a un consumo giornaliero rispettivamente di 12 o 48 g (rispetto alla non assunzione di bevande alcoliche). Il corrispondente aumento della pressione diastolica era di 1,14 e 3,10 mmHg, rispettivamente. Gli stessi autori hanno notato come l'aumento di pressione arteriosa per i dosaggi più bassi (1 UA/die) fosse decisamente basso (probabilmente non associabile a un aumento significativo di rischio cardiovascolare) (Di Federico S., 2023).

Il consumo di bevande alcoliche e il rischio di malattie coronariche sembrano essere legati da una relazione a forma di "J": 1) riduzione del rischio di eventi coronarici nei bevitori moderati rispetto ai non bevitori; 2) chi beve costantemente e moderatamente è più protetto rispetto a chi lo fa in maniera irregolare nel tempo; 3) sono maggiormente protetti dal consumo moderato i soggetti di sesso maschile con età superiore ai 55 anni (O'Neil, 2018; Colpani, 2018; Zhao, 2017).

Stessa tipologia di relazione sembra essere presente tra consumo di alcol e ictus cerebrali di tipo ischemico (Smyth, 2023).

Per quanto riguarda la fibrillazione atriale (FA), la maggioranza degli studi evidenzia un'associazione positiva tra rischio di FA e consumo di bevande alcoliche, soprattutto negli uomini. In alcuni casi il rischio è aumentato solo a dosi moderate di consumo (Gallagher, 2017), in altri l'aumento è significativo anche per consumi bassi (Jiang, 2022). Una metanalisi rileva una relazione di tipo "J" tra il consumo di bevande alcoliche e la FA con un ridotto rischio per i consumatori moderati (Giannopoulos, 2022).

Nel *Whitehall II study* condotto su 1306 soggetti che hanno presentato un evento cardiovascolare non-fatale, chi consuma ≤ 14 UA/settimana di alcol ha un rischio di morte paragonabile a chi non consuma bevande alcoliche (Ding C., 2021).

4. Diabete mellito

Le evidenze scientifiche provenienti da studi osservazionali al momento rilevano un'associazione a "J" tra assunzione di alcol e rischio di diabete: rischio aumentato per un consumo eccessivo di alcol, riduzione del rischio del diabete mellito di tipo 2 e delle sue complicanze (soprattutto nelle donne) per un consumo basso (Neuenschwander, 2019; Bellou, 2018).

5. Osteoporosi

Anche nel caso dell'osteoporosi, l'associazione con il consumo di alcol segue una curva a "J": l'assunzione di quantità elevate di alcol risulta essere un fattore di rischio per la riduzione di densità e massa ossee con conseguente aumento del rischio di fratture ossee; il consumo basso-moderato sembra associato a una maggiore densità minerale ossea nelle donne in menopausa, probabilmente da riduzione del rimodellamento osseo (Asoudeh, 2022; Cheraghi, 2019).

6. Disturbi da uso di alcol

A livello globale sono state riscontrate differenze di genere nella prevalenza dei disturbi da uso di alcol (Karaye, 2023); si stima, infatti, che circa 237 milioni di uomini a fronte di 46 milioni di donne soffrano di disturbi da consumo di alcol, con la più alta prevalenza tra uomini e donne in Europa (14,8% e 3,5%) e nelle Americhe (11,5% e 5,1%). I livelli più alti di consumo di alcol si osservano proprio in Europa e i disturbi da consumo di alcol sono più diffusi nei paesi ad alto reddito.

7. Conclusioni

È in corso un dibattito serrato sul rischio per la salute rappresentato anche da un consumo moderato di alcol. Alcuni studi associano il consumo moderato (di vino in particolare) a una riduzione del rischio per alcune malattie (malattie cardiovascolari e diabete di tipo 2), ma anche all'aumento del rischio per altre (cirrosi epatica, neoplasia della mammella). In una revisione sistematica con metanalisi condotta su 107 studi di coorte pubblicati dal 1980 al 2021 (4.838.825 partecipanti e 425.564 decessi), il consumo basso (1.3-24 g di

etanolo/die) o moderato (25-44 g/die) non è risultato significativamente associato a un aumento della mortalità per qualunque causa (Zhao, 2023).

Di fatto il rapporto tra bevande alcoliche e rischio per la salute risulta essere molto complesso e sembra essere influenzato dagli altri fattori di rischio presenti nella popolazione legati in particolare a età, sesso e anno di osservazione (GBD 2020, 2022). Nell'ambito di un consumo moderato gli effetti positivi sul rischio cardiovascolare sembrano avere un'importanza maggiore rispetto al rischio di comparsa di neoplasie come evidenziato dall'andamento a "J" delle curve di mortalità (Poli A., 2022).

Da notare che a) i risultati degli studi non sono sempre coerenti (anche in relazione ai tanti fattori di confondimento non sempre considerati), b) la larghissima parte degli studi sono di tipo osservazionale e non possono dimostrare un rapporto causale tra consumo di alcol e patologie; c) studi di randomizzazione mendeliana potranno forse chiarire meglio il rapporto tra consumo di alcol e patologie.

b. Metabolismo dell'etanolo

La forma di alcol presente nelle bevande è l'etanolo. Esso viene facilmente e rapidamente assorbito dal nostro corpo; è metabolizzato a livello epatico dove è ossidato ad acetaldeide a opera dell'enzima alcoldeidrogenasi (ADH) o può essere ossidato dal MEOS, un enzima presente a livello del reticolo endoplasmico liscio degli epatociti, che si presenta ipertrofico negli alcolisti. La quantità di alcol metabolizzata dal fegato varia da 60 a 200 mg/kg/ora, il che significa che una persona di 70 kg può metabolizzare circa 7 grammi di alcol ogni ora. Quando l'alcol assunto supera la capacità del fegato di metabolizzarlo provoca effetti tossici sui tessuti del sistema nervoso e su fegato, cuore e altri organi.

Tra i disturbi legati al consumo eccessivo di alcol ci sono due condizioni legate all'azione tossica dell'alcol: l'intossicazione acuta da alcol e la sindrome da astinenza da alcol. L'intossicazione acuta da alcol o coma etilico si manifesta quando grandi quantità di bevande alcoliche sono assunte in un tempo limitato (*binge drinking*) da consumatori abituali di alcol o da bevitori occasionali. In tal caso la quantità di alcol assunta supera la capacità di metabolizzazione del fegato e l'alcol etilico raggiunge livelli ematici molto alti, pari a 400 mg/dL. A queste concentrazioni l'alcol etilico attraversa velocemente la barriera emato-encefalica causando inizialmente alterazioni comportamentali quali euforia, disforia, disinibizione sociale, sonnolenza, belligeranza e aggressività, sintomi che possono regredire lasciando in alcuni casi, una volta che si è smaltita la sbornia, un deficit di memoria transitorio. Meno frequentemente l'intossicazione acuta da alcol può avere un esito fatale, progredendo verso uno stato stuporoso fino al coma, depressione del respiro e arresto cardiaco. I sintomi clinici sono associati a diverse alterazioni metaboliche quali ipoglicemia, acidosi lattica, ipokaliemia, ipomagnesemia, ipoalbuminemia, ipocalcemia e ipofosfatemia e a danni di diversi tessuti e organi. Il danno può riguardare sia l'apparato cardiovascolare, con l'insorgenza di tachicardia e vasodilatazione periferica che determinano ipotermia e ipotensione fino alla comparsa di aritmie, sia il tessuto muscolare con la comparsa di miopatia acuta caratterizzata da dolore, flaccidità muscolare, rhabdomiolisi con livelli ematici elevati di creatinfosfochinasi (CPK) e mioglobinuria che nei casi gravi può portare all'insufficienza renale. L'intossicazione alcolica, inoltre, può danneggiare l'apparato gastrointestinale causando gastrite, ulcera peptica e pancreatite con comparsa di dolore addominale e solitamente, nei soggetti con consumo cronico ed elevato di alcol o in pazienti già affetti da cirrosi epatica alcolica, può indurre un'epatite alcolica acuta (Vonghia L., 2008; Mirijello A., 2023). Va sottolineato che l'intossicazione etilica acuta potrebbe rappresentare un evento sentinella di abuso cronico di alcol e permettere di sottoporre tempestivamente persone a *screening* per la presenza di un disturbo da uso di alcol. La sindrome d'astinenza da alcol si manifesta in circa il 50% delle persone che abusano cronicamente di bevande alcoliche quando riducono o interrompono il consumo di alcol. La sindrome o crisi di astinenza da alcol è una patologia reversibile con intensità e durata soggettive, direttamente proporzionali al periodo di assunzione (più o meno prolungato), al tipo e alla quantità di bevande assunte. L'uso continuativo di alcol in quantità eccessive produce, infatti, effetti simili a quelli di altre sostanze psicotrope anche illegali, quali induzione della dipendenza psichica e fisica, assuefazione, *craving*, compulsività e altri disturbi del comportamento, con danni particolarmente rilevanti anche a livello sociale. I sintomi di astinenza generalmente compaiono 6-8 ore dopo l'ultimo *drink* e raggiungono un picco nelle successive 24-72 ore.

La crisi di astinenza è caratterizzata da tremori, nausea, vomito, cefalea, sudorazione, ansia, disturbi dell'umore; nel 3-5% dei casi possono verificarsi convulsioni e *delirium tremens* (DT) che rappresentano complicanze potenzialmente letali (Caputo F., 2019). Gli effetti dell'alcol sul Sistema Nervoso Centrale (SNC) dipendono dalla sua capacità di stimolare o inibire i circuiti neuronali. L'esposizione cronica all'alcol porta a modificazioni significative dei sistemi recettoriali presenti nel sistema nervoso centrale. In particolare, si ha una riduzione del numero, delle funzioni e della sensibilità del recettore GABAA dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA) (il principale neurotrasmettitore inibitorio presente nel SNC) nota come *down-regulation*, e un aumento del numero, della sensibilità e dell'affinità del glutammato (il principale neurotrasmettitore eccitatorio presente nel SNC) per i recettori N-metil-d-aspartato (NMDA) nota come *up-regulation* (Tabakoff B., 2013). La brusca riduzione o sospensione dell'assunzione di alcol in un soggetto con disordini da consumo di alcol grave è caratterizzata dal punto di vista recettoriale da una ridotta attività GABA e da un aumento dell'attività del glutammato con ipereccitabilità e sviluppo di sintomi di astinenza.

c. La valutazione del rischio in ambito sanitario

L'effetto dannoso sulla salute di consumi elevati o eccedentari di bevande alcoliche, da sempre riscontrato empiricamente, è ormai definitivamente corroborato dalla medicina scientifica.

La condizione di eccesso prolungato o di abuso abituale conduce rapidamente a un rischio aumentato di danno d'organo (cardio-vascolare, epatico, dell'apparato digerente) oltre che di alcuni tumori di specifiche sedi anatomiche (fegato, testa-collo, colon-retto, mammella). A ciò si deve aggiungere la classe delle patologie e dei disturbi di natura psichiatrica e comportamentale, non di rado associati a diagnosi di dipendenza patologica.

Le problematiche inerenti l'abuso del consumo di alcol sono strettamente correlate al disagio mentale. Chi abusa di alcol ha una maggiore probabilità di sviluppare problemi di salute mentale. Parallelamente, le persone con disturbi mentali gravi hanno una probabilità più elevata di incorrere in problemi di alcol, a causa della valenza "auto-curativa" e "consolatoria" attribuita al bere, considerato un mezzo per alleviare i sintomi di disagio e gestire le emozioni difficili: spesso in questi casi si tratta di una "doppia diagnosi", cioè la coesistenza nella stessa persona di una dipendenza patologica da sostanze psicoattive e di un altro disturbo psichiatrico (disturbo bipolare, schizofrenia, depressione grave, disturbo ossessivo compulsivo o gravi disturbi di personalità). Possono quindi verificarsi due situazioni: l'alcol peggiora patologie psichiatriche già esistenti o ne rappresenta l'origine. Secondo i dati in letteratura le caratteristiche ormai concordemente associate ai problemi relativi al consumo di alcol sono la comorbidità psichiatrica (con depressione, disturbi d'ansia, disturbi di personalità, in particolare disturbo antisociale, altre dipendenze), la familiarità per abuso alcolico e il consumo medio giornaliero di alcol. La familiarità sembra essere un fattore di rischio importante per lo sviluppo dell'abuso di alcol, dovuta più probabilmente a un'influenza multifattoriale che genetica pura. La comorbidità è un altro fattore di rischio, anche se meno significativo rispetto al precedente, che inoltre influenza positivamente l'assunzione della quantità media giornaliera di alcol. La somma dei due fattori di rischio si associa all'assunzione di una dose di alcol ancora più alta. Più seria è la dipendenza, più gravi saranno le complicazioni da un punto di vista psicologico. L'alcol è una sostanza che può provocare modifiche a livello del cervello, perturbando l'equilibrio dei neurotrasmettitori chimici e "deprimendo" le funzioni del sistema nervoso centrale, influenzando in tal modo su stati d'animo, pensieri, comportamenti; l'alcol influenza quella parte del cervello che controlla l'inibizione, procurando una sensazione temporanea di maggior rilassatezza/sicurezza e minore ansia, che cede successivamente il posto a emozioni negative come rabbia, depressione, ansia, aggressività. Nel lungo periodo, l'alcol esaurisce e riduce i neurotrasmettitori necessari a contrastare ansia e depressione: questo fenomeno può spingere a desiderare di bere di più per alleviare la sensazione di difficoltà emotiva, e ciò può dare l'avvio a un ciclo di dipendenza. Esiste la cosiddetta paranoia alcolica, e l'abuso di alcol può causare disturbi dello spettro ansioso, fobie, psicosi. Non è raro che l'alcol comprometta le capacità intellettive, mnesiche, di giudizio e critica.

Abbastanza diversa è invece la questione del beneficio eventualmente riscontrabile in corrispondenza di consumi di alcolici a basse dosi. Fino a non molti anni fa il consumo moderato di vino rosso al pasto, almeno in assenza di altre patologie, era parte del bagaglio comune di molti medici nel suggerire una dieta

equilibrata. Oggigiorno tale raccomandazione è stata da molti ridimensionata e, da parte di alcuni, addirittura negata. Al di là dei motivi specifici delle componenti benefiche del vino di cui si dà evidenza altrove in questo testo, è utile guardare alla relazione tra basse dosi di consumo di vino (e in genere di bevande alcoliche), in rapporto al profilo di rischio complessivo.

Si può valutare in modo attendibile se e quanto il consumo moderato possa determinare effetti positivi per la salute, almeno a certe condizioni? La risposta a questa domanda si può dare su base scientifica, ed è positiva.

Da circa un secolo, fin dagli studi pionieristici di R. Pearl (1926), si è constatato come gli astemi (non consumatori) presentassero un tasso di mortalità cardio-vascolare superiore a quello dei consumatori moderati. In termini epidemiologici questo esito si interpreta geometricamente con una curva del tipo “J” a indicare una relazione tra esposizione ed effetto che presenta la forma a “i lunga” (la “J”, appunto). Essa rappresenta una relazione per la quale a un’esposizione iniziale (bassa o nulla) corrisponde un certo rischio di specifici effetti (patologie) che, al crescere moderato delle quantità studiate, si riduce, per poi salire invece rapidamente per dosi maggiori. Nel caso delle bevande alcoliche, essa esprime la relazione tra la quantità di alcol ingerito e la risposta in termini di danno, ad esempio la mortalità totale o quella cardiovascolare. La distribuzione a “J” mostra che nel gruppo degli astemi (il punto di vertice in basso a sinistra della “J”), e quindi in corrispondenza di un valore di consumo pari a zero, la mortalità ha un certo valore base. Essa però scende progressivamente, muovendo verso un consumo moderato (circa 1-2 bicchieri standard al giorno) assumendo valori inferiori rispetto a quelli rilevati tra gli astemi: è la zona concava della “J” che esprime una certa protezione rispetto agli astemi stessi. La parte più a destra della curva di correlazione, con l’impennata della “J” verso l’alto, indica infine la zona (attesa) del danno maggiore in corrispondenza di consumi di alcol crescenti ed elevati (De Gaetano G., 2017).

Questa relazione è stata ricavata moltissime volte nel corso di studi epidemiologici su popolazioni diverse per cultura, provenienza geografica e per prevalenza di bevande alcoliche consumate. Su di essa si è per molto tempo fondata l’ipotesi di una efficacia protettiva dei consumi moderati (Xi B., 2017).

In tempi recenti la tesi è stata tuttavia sfidata con due obiezioni importanti: (i) i possibili errori nella caratterizzazione degli astemi; (ii) gli studi su base genetica (cosiddette randomizzazioni mendeliane). Nel primo caso si è constatato che molti studi isolavano il gruppo degli astemi in modo inaccurato, includendo nel gruppo molti ex-bevitori con un profilo di salute già compromesso. La statistica risultante era perciò sbilanciata a sfavore degli astemi: tra i quali si osservava un eccesso di patologie o di decessi dovuto alle malattie che avevano indotto l’abbandono del consumo di alcol e non all’astensione di per sé dall’alcol stesso, magnificando così l’effetto protettivo delle dosi moderate. Nel secondo caso (metodo della randomizzazione mendeliana), l’utilizzo nelle analisi epidemiologiche di sottopopolazioni con varianti genetiche casuali “sfavorevoli” alla metabolizzazione dell’etanolo, produceva curve di risposta all’esposizione a basse dosi in cui si perdeva la distribuzione a “J” a vantaggio di una relazione lineare: seguendo queste osservazioni l’effetto protettivo associato ai consumi moderati sparirebbe.

Nonostante il prestigio di molti studi e di molte riviste che hanno dato risalto a questi risultati, gruppi di ricerca tenaci (molti gli italiani), hanno controbattuto punto su punto alle obiezioni di cui sopra. Nel caso dei confondenti associati agli astemi - obiezione (i) – indagini che hanno controllato con attenzione il gruppo dei non bevitori hanno riottenuto la curva a “J”; nel caso dell’obiezione (ii) l’applicazione di una randomizzazione mendeliana non sembra sempre convincente sotto il profilo delle relazioni casuali soggiacenti: l’effetto di cancellazione della curva a “J” è perciò l’espressione di un effetto spurio più che reale, su cui gravano anche effetti statistici e di scala difficili da stimare con sicurezza.

Giova a tal proposito sottolineare che, tra gli studi più recenti e autorevoli, il riscontro della relazione a “J” tra consumi ed eventi è prevalente (GBD-2020, 2022; Tian Y. 2023; Di Castelnuovo A., 2023). In un altro studio la rappresentazione a “J” della relazione è evidente, anche se formalmente non raggiunge la significatività statistica (Zhao J., 2023).

La validità della curva a “J” è pertanto un elemento fondamentale nella valutazione del rapporto tra consumo a basse dosi e salute. Oltre agli aspetti strettamente medico-biologici, essa concorre a illustrare un profilo di rischio di popolazione che ben si accorda con le tradizioni culturali del bere, in particolare quelle del vino.

Il modello mediterraneo sinteticamente identificabile come caratterizzato da un andamento di consumo ad “alta frequenza e bassa intensità” appare coerente con la regola generale del bere a basse dosi e, in ultima

analisi, con un complessivo profilo generale di salute migliore di molte culture estranee al modello di consumo sud-europeo.

Da questo punto di vista l'ostilità di una parte crescente della comunità medica presenta più di un aspetto critico. La censura del bere moderato riassumibile nella formula "no safe level" prevalente nelle principali metanalisi e revisioni sistematiche degli ultimi anni, dovrebbe essere considerata con maggiore cautela. È vero che sulla base dei dati più recenti non sembrano esistere livelli di consumo a cui non si associ un aumento del rischio di alcune patologie tumorali; va tuttavia considerato che l'astensione totale dall'alcol implica la rinuncia al possibile effetto di prevenzione cardiovascolare che, come suggerisce la curva a "J", sembra maggiore dell'aumento del rischio tumorale.

Inoltre la raccomandazione di non bere alcol in assoluto per motivi di salute non è convincente perché non distingue tra diversi tipi di consumo (stili di consumo prevalenti: "bassa intensità e alta frequenza" non sono paragonabili a "alta intensità e bassa frequenza" come nel *binge drinking*) e modificatori (età, genere, condizioni di salute, abitudini e stili di vita). Si rischia perciò di trasmettere un messaggio fuorviante, che oltre ad essere contraddetto da una lunga sequenza di ricerche, non riesce a trasferire a chi decide di bere un'informazione appropriata relativamente al livello di rischio effettivo.

Esistono inoltre criticità nella lettura dei dati connessi al meccanismo di pubblicazione degli articoli scientifici. Un recentissimo contributo italiano dovuto ad economisti applicati e statistici (Castrìota, 2023), condotto su una scelta della letteratura internazionale del bere a basse dosi comparsa tra il 1997 e il 2021, mostra che: (i) un elevato numero di paper motiva i propri risultati suffragandoli con una modesta o insufficiente significatività statistica; (ii) l'incidenza del *bias* di pubblicazione aumenta nel tempo, forse a causa di una maggiore pressione a pubblicare; (iii) le riviste con un *impact factor* più alto, e dunque verosimilmente le più prestigiose, sono più accorte nel gestire il *bias* e quindi sono mediamente più attendibili.

Inoltre gli autori hanno costruito un indicatore di qualità che esamina il posizionamento dei 49 articoli selezionati rispetto al controllo di *bias* e confondenti; il risultato è che in media questa scelta della letteratura controlla non più del 50% delle possibili fonti di interferenza.

Per quanto riguarda poi le determinanti del consumo di alcol è stato riscontrato che alcune derivano dalla bevanda e altre dal contesto. Quelle connesse alla bevanda riguardano: gli aspetti sensoriali come il sapore e l'abbinamento con il cibo; la connotazione funzionale, ad esempio, il vino è considerato un facilitatore sociale che consente l'interazione con le persone; le emozioni previste con l'assunzione della bevanda. Quelle connesse al contesto sono: gli aspetti sociali perché spesso le bevande alcoliche vengono consumate in contesti sociali, soprattutto con amici o familiari per socializzare, festeggiare e divertirsi; gli aspetti rituali ovvero il fatto che spesso l'alcol assume un significato simbolico distinguendo momenti specifici (celebrare eventi) o contesti particolari. L'interazione tra i diversi fattori determinerebbe la motivazione al bere che secondo questi aspetti porterebbe al consumo moderato.

Va detto infine che, anche in relazione all'efficacia dell'azione di salute pubblica, la moderazione agisce come fattore di bilanciamento degli eccessi anche, e soprattutto, come elemento concomitante con uno stile di vita complessivamente ispirato a criteri di attenzione alla salute.

d. Alcuni degli effetti positivi delle molecole bioattive del vino

1. Biodisponibilità dei polifenoli.

I componenti bioattivi non sono l'unica ragione degli effetti benefici associati al consumo di vino: rivestono grande importanza anche i fattori sociali, per esempio quelli che caratterizzano la "Dieta Mediterranea" (Del Rio D., 2013). Questo modello alimentare è considerato salutare e include, durante i pasti, il consumo di vino che apporta benefici metabolici. La presenza contemporanea di cibo nello stomaco, inoltre, rallenta l'assorbimento dell'etanolo, favorendo il metabolismo e la *clearance* epatica e abbassa il picco di concentrazione ematica di alcol. La presenza concomitante di cibo può anche ridurre la quantità di alcol disponibile per il microbiota orale, che ha la capacità di metabolizzare l'etanolo in acetaldeide, un composto associato agli effetti tumorali dell'etanolo nel tratto gastrointestinale superiore. La presenza di alcol, d'altro canto, può migliorare la biodisponibilità dei composti bioattivi del vino nel bolo alimentare, rendendoli più

assimilabili e può ridurre la bioaccessibilità del glucosio, il che è coerente con gli effetti ipoglicemizzanti osservati in studi sul consumo moderato di vino.

In particolare, i polifenoli più importanti dal punto di vista salutistico includono flavonoidi (quercetina, catechina, antociani) e non flavonoidi (resveratrolo). È ampiamente dimostrato che i polifenoli del vino agiscono come potenti antiossidanti e sono biodisponibili dopo il consumo di vino rosso determinando effetti biologici in vivo. La biodisponibilità del trans-resveratrolo nell'uomo è indipendente dal contenuto negli alimenti e non viene ridotta dal consumo durante i pasti, suggerendo che le concentrazioni rilevate nei campioni di siero dei consumatori sono dovute alla quantità consumata di vino rosso. Analogamente al resveratrolo anche i flavonoidi vengono assorbiti ed entrano in circolo, e il consumo continuato di vino rosso e bianco, rende significativamente elevate le concentrazioni plasmatiche di resveratrolo e catechina, uno dei flavonoidi. Quando entrano nell'organismo i polifenoli sembrano essere coniugati e le forme metabolizzate possiedono proprietà antiossidanti.

2. Flavonoidi.

I flavonoidi rappresentano l'85% dei costituenti fenolici del vino rosso e sono presenti soprattutto nella buccia dell'uva. La ricerca sulla chimica dei flavonoidi e sui loro effetti sulle malattie cardiovascolari è aumentata costantemente negli ultimi 20 anni, con dati preclinici e clinici che riportano che l'assunzione di flavonoidi, in particolare la quercetina, diminuisce l'ossidazione delle LDL e migliora la vasodilatazione. Un'indagine dietetica condotta su 10.054 uomini e donne finlandesi ha rilevato che il rischio di mortalità per ipertensione era più basso con un elevato apporto di quercetina. La quercetina è un tipo di flavonoide noto per essere capace di estinguere i radicali liberi (*scavenger*). Ad esempio, l'assunzione di quercetina può aumentare la capacità antiossidante del plasma sanguigno e migliorare la disfunzione endoteliale attraverso una via ossido nitrico (NO) dipendente e ridurre le lesioni aterosclerotiche in modelli murini. Nel *Nurses' Health Study* condotto su circa 30.000 soggetti di sesso femminile tra il 1986 e il 2018 (con un follow-up di 8 anni) si è visto come il consumo di alimenti ricchi in flavonoidi (tea, vino rosso e mirtilli in particolare) possa ridurre il rischio di morte in maniera significativa (Bondonno NP., 2023).

3. Non flavonoidi.

Nel gruppo dei non-flavonoidi sono classificati diversi acidi fenolici (acidi cinnamici, idrossicinnamici, benzoici e idrossibenzoici), aldeidi fenoliche, fenoli semplici volatili, stilbeni, tannini e cumarine. Il resveratrolo, un derivato dello stilbene, è considerato un importante componente bioattivo del vino. Gli effetti cardiovascolari del resveratrolo sono stati in gran parte riportati in modelli animali e anche nell'uomo, e sarebbero di protezione dallo stress ossidativo e riduzione dell'aggregazione piastrinica (Renaud S., 1992). In modelli animali ipertesi, basse dosi di resveratrolo (5-10 mg/kg/die) sono state sufficienti a ridurre la pressione sanguigna in diverse condizioni, proteggere dal danno da ischemia e dal danno miocardico.

4. Frequenza e modalità di consumo.

La maggior parte degli studi sulle relazioni tra i polifenoli del vino e lo stato di salute sono stati principalmente indirizzati, a partire dagli anni '90, verso lo studio dei diversi meccanismi d'azione attraverso i quali i polifenoli bioattivi presenti in questa bevanda influenzano lo stato fisiologico del consumatore. L'analisi delle pubblicazioni sul rapporto tra i polifenoli del vino e la salute ha evidenziato che alcuni dei principali contributi provengono da Stati Uniti, Italia, Spagna e Francia (Lucarini M., 2021). Negli ultimi anni, l'attenzione della ricerca è stato lo studio dell'interazione tra i composti fenolici del vino e il microbiota umano, considerato come parte attiva dell'intero meccanismo d'azione dei polifenoli del vino (Obrenovich M., 2020). Da questa analisi quantitativa, emerge che le principali malattie o condizioni di salute studiate sono le malattie cardiovascolari, il morbo di Alzheimer, il cancro al seno, l'aterosclerosi, lo stato del microbioma intestinale, l'inibizione della perossidazione lipidica (LDL, membrane, ecc.), l'inibizione dell'aggregazione piastrinica, l'attività antinfiammatoria, l'attività vasorilassante e l'attività estrogenica. Sembra si possano attribuire alla capacità di modulazione del microbiota intestinale gli effetti positivi che il vino rosso ha sull'apparato cardiovascolare (Haas EA., 2022). La ricerca futura è quindi necessaria per aumentare le conoscenze in quest'area. Difatti è a tutt'oggi evidente la mancanza di prove univoche che confermino e valutino

completamente gli effetti biologici *in vivo* dei polifenoli del vino, ampliando l'area di interesse per esplorare la possibilità del loro utilizzo come nutraceutici.

LE LINEE GUIDA NAZIONALI E INTERNAZIONALI DEDICATE AL CONSUMO DI VINO E DELLE ALTRE BEVANDE ALCOLICHE

a. Linee guida nazionali

Nella tabella 1 sono riportati i risultati di un'indagine su 32 linee guida nazionali relative all'alimentazione sana.

Il vino e le altre bevande alcoliche sono inseriti in un'unica raccomandazione salvo per le linee guida greche che suggeriscono, qualora si volessero assumere bevande alcoliche, di scegliere il vino.

La stragrande maggioranza delle linee guida accetta/ammette un consumo con moderazione [1-2 *drink* al giorno (UK), 14 unità alcoliche a settimana (USA), 5% dell'energia totale assunta (Svezia), ...]. Alcune linee guida (Olanda, Corea) suggeriscono di non assumere bevande alcoliche e solo se ciò non è possibile ammettono un consumo moderato (un bicchiere ad es.). Le linee guida tedesche e canadesi affermano che le bevande alcoliche sono da evitare *tout-court*. Alcune linee guida (Brasile, Costa Rica, Colombia, Cile, Spagna, Malesia) non menzionano le bevande alcoliche.

Quasi tutte le linee guida mettono in guardia contro i potenziali effetti negativi dell'alcol (di nuovo senza fare distinzione tra vino e altre bevande alcoliche): tumori, epatopatie, pancreatiti, elevato apporto calorico ...

Alcune segnalano, inoltre, che le bevande alcoliche sono da evitare in gravidanza e durante l'allattamento, nell'infanzia e nell'adolescenza (Italia, Albania, Irlanda, Argentina, Finlandia, Corea, Nuova Zelanda, Portogallo, Svezia, Turchia).

Le linee guida svizzere considerano l'assunzione di bevande alcoliche come un piacere che quindi va dosato con moderazione e in particolare nell'ambito di un pasto.

b. Indicazioni da Organismi e Istituzioni internazionali

Nel 2010, la *WHO* ha adottato una strategia globale per ridurre il consumo "nocivo" di alcol.

Questa strategia mira a fornire orientamenti agli Stati membri sull'implementazione di politiche e interventi efficaci per ridurre l'impatto negativo del consumo di alcol sulla salute pubblica

(http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44395/9789241599931_ita.pdf;jsessionid=A2955AE3EEC87A2B7FA68E25DB89F620?sequence=40).

In quel documento la *WHO* suggeriva che gli adulti mantenessero il consumo di alcol al di sotto di un limite specifico per ridurre i rischi per la salute. Questo limite è generalmente definito dal non superare i 20 grammi di alcol puro al giorno per gli uomini e i 10 grammi al giorno per le donne.

Alcuni studi, ma non tutti, hanno suggerito che il consumo di alcol moderato potrebbe avere un piccolo effetto protettivo, misurato dalla riduzione del rischio di alcune malattie cardiovascolari o di diabete di tipo 2 (Ronksley PE., 2011; Schrieks IC., 2015). Altri studi dimostrano l'esistenza di tali effetti su alcuni tipi di malattie cardiovascolari nelle persone di mezza età e anziane (GBD-2020, 2022). Tuttavia, diverse revisioni hanno anche evidenziato che gli effetti protettivi del consumo moderato scompaiono con il consumo episodico pesante, che aumenta il rischio di eventuali malattie cardiovascolari (Rehm J., 2017; Roerecke M., 2014).

In ogni caso, per identificare un livello sicuro di consumo di alcol sono ancora necessarie prove scientifiche che dimostrino l'assenza di un aumento del rischio di malattia o di lesioni associate al consumo di alcol al di sotto di tale livello (Benjamin O., 2023). Nonostante le incertezze scientifiche, la *WHO* nel 2023, ha pubblicato una comunicazione in cui, riprendendo il lavoro di Anderson BO (2023), ha indicato che non esiste una quantità sicura che non influisca sulla salute (<https://www.who.int/europe/news/item/04-01-2023-no-level-of-alcohol-consumption-is-safe-for-our-health>).

Per ridurre il rischio di danni alcol-correlati le Linee guida dietetiche per gli americani 2020-2025 raccomandano che gli adulti in età legale possono scegliere di non bere alcol, o di bere con moderazione, limitando l'assunzione a 2 bevande o meno al giorno per gli uomini e 1 bevanda o meno al giorno per le donne, nei giorni in cui l'alcol è consumato (*U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health*

and Human Services 2020). Raccomandano, inoltre, di non iniziare a bere alcol per qualsiasi motivo se non si è abituati a berlo, e che bere meno è meglio per la salute che bere di più. Le stesse linee guida sono state riprese sia dal CDC (*Center for Disease and Prevention*) sia dal NIH (*National Institute of Health*) (<https://www.cdc.gov/alcohol/fact-sheets/moderate-drinking.htm>; <https://www.niaaa.nih.gov/alcohol-health/overview-alcohol-consumption/moderate-binge-drinking>).

La Harvard T. H. Chan *School of Public* dichiara che per il consumo di alcol è necessario fare un bilancio tra costi e benefici, bere moderatamente potrebbe anche essere salutare ma non per tutti (<https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/healthy-drinks/drinks-to-consume-in-moderation/alcohol-full-story/>).

La Commissione Europea nel documento “*Health Promotion and Disease Prevention Knowledge Gateway*” riporta che, sebbene non esista una definizione e una quantificazione internazionale di ciò che costituisce un basso rischio per il consumo di bevande alcoliche, spesso il riferimento è fino a 10-20 g di alcol puro al giorno per le donne, e fino a 20-30 g di alcol puro al giorno per gli uomini, con indicazione di non bere tutti i giorni e preferibilmente consumare alcol mentre si consumano cibi solidi (https://knowledge4policy.ec.europa.eu/health-promotion-knowledge-gateway/alcoholic-beverages_en).

PROMOZIONE A UN CONSUMO RESPONSABILE

a. Etichettatura e avvertenze sanitarie

Nell'UE, il regolamento (UE 1169/2011) relativo alle informazioni sui prodotti alimentari ai consumatori richiede che sia indicato il titolo alcolometrico effettivo di una bevanda alcolica contenente più dell'1,2% in volume di alcol. Lo stesso regolamento esenta le bevande alcoliche contenenti più dell'1,2% vol. dalla dichiarazione nutrizionale e dall'elenco obbligatorio degli ingredienti. La presenza di composti specifici, come allergeni (principalmente anidride solforosa/solfiti, uova e prodotti lattiero-caseari nel caso del vino) e acido glicirricico o suo sale di ammonio, deve essere aggiunta nell'elenco degli ingredienti o, in mancanza di tali, accompagnare il nome della bevanda. Il regolamento stabilisce inoltre che non è obbligatorio indicare una data di durata minima per le bevande contenenti più del 10% di alcol.

Nessuna bevanda alcolica contenente più dell'1,2% vol., inoltre, può recare indicazioni sulla salute di qualsiasi tipo; per quanto riguarda le indicazioni nutrizionali, invece, sono consentite solo le indicazioni relative a bassi livelli alcolici, alla riduzione del contenuto alcolico o alla riduzione del contenuto energetico di tali bevande (CE 2006a).

Oltre ai requisiti dell'UE in materia di etichettatura, gli Stati membri possono adottare misure nazionali in materia, previa procedura di notifica specifica e valutazione positiva della Commissione europea. Ad esempio, in Francia e in Lituania le etichette delle bevande alcoliche avvertono i consumatori delle potenziali conseguenze sulla salute delle gravidanze esposte all'alcol, sia con un pittogramma che con un testo (https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000001476436). Mentre il *Public Health (Alcohol) Act 2018* irlandese nel 2021 ha richiesto che le bevande alcoliche riportassero in etichetta alcune avvertenze: sulla pericolosità per la salute dell'alcol, sulla pericolosità relativa al consumo di alcol per le donne incinte e una per informare i consumatori della relazione diretta tra il consumo di alcol e il cancro; ha inoltre richiesto che l'etichetta delle bevande alcoliche riportasse il contenuto energetico in kcal e in kj.

Per quanto riguarda i prodotti del settore vitivinicolo (mosti, mosti di uve parzialmente fermentati, vini, vini spumanti, vini frizzanti, vini a IGP e vini a DOP), il Reg. (UE) 2117/2021 prevede tra le indicazioni obbligatorie la dichiarazione nutrizionale e l'elenco degli ingredienti, a partire dalla data 08/12/2023.

Le avvertenze sanitarie, così come le proposte di etichettatura supplementare fronte pacco, sul consumo di alcolici possono variare tra i diversi paesi europei a causa delle differenze nelle legislazioni nazionali.

C'è tuttavia un'ampia consapevolezza dei rischi associati al consumo “eccessivo” di alcol e molti paesi europei hanno introdotto misure per educare i consumatori e fornire informazioni precise al proposito, anche se a oggi non ci sono evidenze di una riduzione di consumo (O'Brien P., 2018) a fronte di avvertimenti di tipo negativo.

Nove Stati membri, tra cui la Francia, hanno presentato pareri circostanziati sfavorevoli. Queste proposte di regolamento sembrano violare la legislazione UE e le norme armonizzate sulle bevande alcoliche a livello UE.

Violano, inoltre, le nuove norme sull'etichettatura dei vini derivanti dalla revisione del regolamento (UE) n 1308/2013, intrapresa nel dicembre 2021 nell'ambito della futura politica agricola comune (PAC) europea. Le etichette di avvertimento sugli alcolici sono un'iniziativa politica sempre più popolare. L'eventuale introduzione di avvertenze sugli alcolici dovrebbe tuttavia essere valutata in termini di effetti sugli atteggiamenti e sul comportamento (Wilkinson C., 2009).

Alcune evidenze suggeriscono che le etichette fronte pacco potrebbero aumentare la consapevolezza del concetto di "standard drink" e facilitare il monitoraggio del consumo di alcol personale nel contesto di una strategia globale; l'impatto del *front of pack* sui comportamenti di consumo richiede tuttavia un'ulteriore esplorazione, soprattutto tra le popolazioni ad alto rischio (Wettlaufer A., 2018).

Non è in ogni caso da trascurare quali possano essere le implicazioni etiche che le avvertenze sulla relazione del consumo di alcol e la salute possano provocare sui consumatori (Louise J., 2015).

b. Positive vs negative nutrition

La "biologia positiva" invece di concentrarsi sulle malattie per studiarne le cause e i fattori di rischio, studia le persone sane per apprendere i segreti che garantiscono loro un'eccezionale longevità in buona salute. La biologia positiva cerca di comprendere gli elementi ambientali (in particolare l'alimentazione) e genetici che possono essere collegati a un invecchiamento di successo per trasferirli al resto della popolazione (Farrelly C., 2012).

La "nutrizione positiva" è in contrasto con la "nutrizione negativa" che identifica i nutrienti/alimenti da vietare. L'informazione agli utenti finali, secondo questo secondo approccio, è semplificata, ma rischia di diventare semplicistica.

D'altro canto, recentemente, l'analisi dei modelli alimentari è emersa come un approccio alternativo e complementare all'esame della relazione tra dieta e rischio di malattie croniche. Invece di esaminare i singoli nutrienti o alimenti, l'analisi dei modelli esamina gli effetti della dieta complessiva (Neuhauser ML., 2019; Schulze MB., 2018).

Concettualmente, i modelli dietetici rappresentano un quadro più ampio del consumo di cibo e nutrienti e si sono dimostrati più predittivi del rischio di malattia o di mortalità rispetto ai singoli alimenti o nutrienti.

Ciò implica che non è né appropriato, né efficace promuovere un modello alimentare sano attraverso pubblicità/etichettatura "negative" (Donini LM., 2022). Scoraggiare o vietare singoli alimenti è nella maggior parte dei casi inefficace mentre il consumo di alimenti etichettati come salutari (valutati peraltro su una base parziale di criteri a cui non sempre corrisponde verità scientifica) non porta necessariamente a una dieta equilibrata. Probabilmente è più efficace avere indicazioni "positive" che puntano verso un modello alimentare sano.

Pertanto le campagne di promozione a un consumo responsabile dovrebbero avere preferibilmente una proposta "positiva" rispetto a un approccio che focalizzi la sua attenzione sugli aspetti negativi di un comportamento alimentare, di un alimento o di un nutriente.

CONCLUSIONI

Al momento, nell'attesa di uno studio d'intervento randomizzato di lunga durata (peraltro eticamente discutibile per molti versi), è possibile trarre alcune conclusioni: (1) la scelta di assumere bevande alcoliche va fatta su base individuale considerando gli aspetti sia salutistici sia legati a considerazioni socio-culturali ed edonistiche; (2) il "binge drinking", anche occasionale, dovrebbe essere contrastato in maniera incisiva; (3) il consumo moderato di vino dovrebbe verificarsi solo nel contesto di uno stile di vita sano e in occasioni appropriate come durante i pasti; (4) gli astemi non debbono essere invitati a consumare bevande alcoliche in vista di un potenziale effetto positivo sullo stato di salute; (5) il rapporto tra consumo di bevande alcoliche e stato di salute è estremamente complesso e preclude probabilmente dal poter diffondere messaggi adatti a qualsiasi soggetto (Costanzo S., 2017; Rehm J., 2017).

Se la regola è "less is better" e un consumo moderato di vino sembra sia accettabile tenuto conto del bilancio tra rischio e beneficio, questa non può applicarsi ad alcune categorie, che dovrebbero evitare le bevande alcoliche: i minori e gli anziani, perché fino a 18-19 anni e in età geriatrica, non si è in grado di metabolizzare

l'etanolo in maniera efficace; chi deve avere una soglia alta dell'attenzione (piloti, chirurghi, camionisti, ...); chi è affetto da alcune patologie, come malattie epatiche, neurologiche o metaboliche, cardiopatie, diabete mellito, obesità; le donne in gravidanza e allattamento; chi utilizza alcune categorie di farmaci (statine, anticoagulanti, farmaci psicoattivi, ...).

In quest'ottica un consumo di vino "responsabile e a dosi moderate", che è da sempre parte integrante del Modello Mediterraneo (Serra-Majem L., 2020), è più che accettabile associando a un rischio per la salute minimo, una componente edonistica e il rispetto delle nostre tradizioni socio-culturali, storiche, economiche e ambientali (Dernini S., 2017).

BOX 1: punti chiave descritti nel documento

- sin dai tempi più antichi, l'alcol contenuto nella frutta fermentata, per le sue qualità volatili ed olfattive, sembra abbia agito nelle comunità umane come segnale biologico di attrazione verso alimenti ad alto valore calorico e nutrizionale. La produzione del vino, diffusa già dal V al IV millennio a.C., assume un ruolo rituale, simbolico e alimentare preminente nell'intero bacino del Mediterraneo e nel vicino Oriente antico, vero e proprio (presunto) farmaco, ma anche strumento per la ricerca di piacere e benessere psico-fisico;
- il vino è la bevanda alcolica più consumata sia tra gli uomini sia tra le donne (nel 2021 il 65,7% degli uomini e il 43,7% delle donne ha consumato vino);
- oltre all'assunzione media sono, rilevanti ai fini dell'impatto sulla salute, anche le modalità di assunzione dell'alcol: consumo abituale eccedentario (sia in termini di frequenze, sia in termini di quantità, rispetto ai limiti di consumo di bevande alcoliche stabiliti nelle linee guida in relazione al genere e all'età della persona), consumo lontano dai pasti, *binge drinking* ["bere per ubriacarsi", "consumo episodico eccessivo"];
- un consumo moderato di alcol [2-3 Unità Alcoliche (UA) – 25-40 g di alcol per l'uomo; 1-2 UA – 13-25 g per la donna], in genere sotto forma di vino, fa parte del modello dietetico Mediterraneo, che come è noto rappresenta uno dei pattern alimentari più efficaci nel ridurre il rischio delle malattie degenerative tipiche della nostra società;
- la ricerca enologica sta promuovendo una migliore qualità della produzione di vino 1) migliorando l'apporto selettivo al vino delle sostanze utili dell'uva; 2) riducendo il contenuto di alcol del vino; 3) minimizzando l'utilizzo di input nel processo di produzione; 4) controllando la presenza di metaboliti a rischio per la salute;
- il "Global status report on alcohol and health 2018" dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, pubblicato il 21 settembre 2018, riporta che l'uso di alcol nel 2016 ha causato nel mondo circa 3 milioni di morti, pari al 5,3% di tutti decessi, e un aumento di anni di vita persi a causa di malattia, disabilità o morte prematura pari al 5,1%. Alcuni studi associano il consumo moderato (di vino in particolare) a una riduzione del rischio per alcune malattie (malattie cardiovascolari e diabete di tipo 2), ma anche all'aumento del rischio per altre (cirrosi epatica, neoplasia della mammella);
- è da notare che 1) i risultati degli studi non sono sempre coerenti (anche in relazione ai tanti fattori di confondimento non sempre considerati), 2) buona parte degli studi sono di tipo osservazionale e non possono dimostrare un rapporto causale tra consumo di alcol e patologie; 3) studi di randomizzazione mendeliana potranno chiarire meglio il rapporto tra consumo di alcol e patologie;
- se l'effetto dannoso sulla salute di consumi elevati o eccedentari di bevande alcoliche, è cosa acclarata, da circa un secolo, si è constatato come gli astemi (non consumatori) presentassero un tasso di mortalità cardio-vascolare superiore a quello dei consumatori moderati con un andamento che, in termini epidemiologici, si interpreta geometricamente con una curva del tipo 'J' [definendo una relazione per la quale a un'esposizione iniziale (bassa o nulla) corrisponde un certo rischio di specifici effetti (patologie) che, al crescere moderato delle quantità studiate, si riduce, per poi salire invece rapidamente per dosi maggiori];
- alcune molecole bioattive del vino (polifenoli) hanno un effetto positivo in particolare sulle malattie cardiovascolari (effetto vasodilatativo, protezione dallo stress ossidativo, riduzione dell'ossidazione delle LDL miglioramento della disfunzione endoteliale attraverso una via ossido nitrico (NO), riduzione dell'aggregazione piastrinica);
- la stragrande maggioranza delle linee guida accetta/ammette un consumo con moderazione [1-2 drink al giorno (UK), 14 unità alcoliche a settimana (USA), 5% dell'energia totale assunta (Svezia), ...]. Alcune linee guida (Olanda, Corea) suggeriscono di non assumere bevande alcoliche e solo se ciò non è possibile ammettono un consumo moderato (un bicchiere ad es.). Le linee guida tedesche e canadesi affermano che le bevande alcoliche sono da evitare *tout-court*. Alcune linee guida (Brasile, Costa Rica, Colombia, Cile, Spagna, Malesia) non menzionano le bevande alcoliche;

- nel 2010, la *WHO* ha adottato una strategia globale per ridurre il consumo “nocivo” di alcol. Questa strategia mira a fornire orientamenti agli Stati membri sull’implementazione di politiche e interventi efficaci per ridurre l’impatto negativo del consumo di alcol sulla salute pubblica suggerendo che gli adulti mantenessero il consumo di alcol al di sotto di un limite specifico per ridurre i rischi per la salute (20 grammi di alcol puro al giorno per gli uomini e i 10 grammi al giorno per le donne);
- Le conclusioni del documento sono:
 - la scelta di assumere bevande alcoliche va fatta su base individuale considerando gli aspetti sia salutistici sia legati a considerazioni socio-culturali ed edonistiche;
 - il “*binge drinking*”, anche occasionale, dovrebbe essere contrastato in maniera incisiva;
 - il consumo moderato di vino dovrebbe verificarsi solo nel contesto di uno stile di vita sano e in occasioni appropriate come durante i pasti;
 - gli astemi non debbono essere invitati a consumare bevande alcoliche in vista di un potenziale effetto positivo sullo stato di salute;
 - il rapporto tra consumo di bevande alcoliche e stato di salute è estremamente complesso e preclude probabilmente dal poter diffondere messaggi adatti a qualsiasi soggetto;
 - un consumo di vino “responsabile e a dosi moderate”, che è da sempre parte integrante del Modello Mediterraneo, è più che accettabile associando a un rischio per la salute minimo, una componente edonistica e il rispetto delle nostre tradizioni socio-culturali, storiche, economiche e ambientali.

BOX 2: indicazioni pratiche per un consumo moderato delle bevande alcoliche

Le “Linee guida per una sana alimentazione” pubblicate nel 2018 dal CREA (Consiglio per la ricerca in agricoltura e l’analisi dell’economia agraria) del Ministero dell’Agricoltura, della sovranità alimentare e delle foreste (MASAF) danno, come indicazione generale, “Bevande alcoliche: il meno possibile”.

COME COMPORTARSI

Se si è astemi è bene continuare a non assumere bevande alcoliche, perché non esiste un consumo di alcol esente da rischi per la salute; se invece sei consumatore di alcol e decidi di continuare a bere, è opportuno rispettare le condizioni che seguono per minimizzare i rischi per la salute:

La quantità di consumo di alcol compatibile con un “basso rischio” si riassume in un 2-1-0:

- fino a 2 unità alcoliche al giorno se sei un uomo adulto;
- fino a 1 unità alcolica al giorno se sei una donna o una persona con più di 65 anni;
- 0 alcol sotto i 18 anni.

Le quantità sopra riportate sono compatibili con un consumo a basso rischio solo se:

- sei sano
- segui un’alimentazione completa ed equilibrata
- il tuo peso è normale
- bevi solo durante i pasti e, comunque, mai a digiuno, scegliendo bevande a bassa gradazione
- non sei in gravidanza o allattamento
- non assumi farmaci
- non devi guidare o manovrare subito dopo macchinari pericolosi per te o per gli altri
- non hai o non hai avuto problemi di dipendenza

L’unità alcolica (UA) corrisponde a 12 grammi di etanolo, quantità approssimativamente contenuta in una lattina di birra (330 ml), un bicchiere di vino (125 ml) o un bicchierino di liquore (40 ml), alle gradazioni tipiche di queste bevande (rispettivamente 4.5° per la birra, 12° per il vino, 40° per un superalcolico).



In realtà nell’ambito di queste tre categorie c’è un enorme variabilità. Volendo semplificare, è possibile individuare, per il vino, le seguenti categorie:

- **Vini spumanti dolci**: 5-10% Vol.
- **Vini poco alcolici**: 10-12% Vol.
- **Vini mediamente alcolici**: 12-13.5% Vol.
- **Vini robusti e riserve**: 13.5-15% Vol.
- **Vini molto alcolici**: 15-16.5% Vol.
- **Vini liquorosi**: 16.5-22% Vol.

È quindi opportuno riportare le UA al reale contenuto di alcol della bevanda alcolica che si sta consumando:

ESEMPI DI CALCOLO DI QUANTITÀ DI ALCOL A PARTIRE DAL TITOLO ALCOLOMETRICO

Quanti grammi di alcol sono contenuti in un litro di vino a 12%vol?

$$12 (\%vol) \times 0.79 (\text{densità}) \times 10 (\text{quantità in dl}) = 94.8g \text{ di alcol}$$

Quanti grammi di alcol sono contenuti in un bicchiere di vino a 12%vol?

$$12 (\%vol) \times 0.79 (\text{densità}) \times 1.25 (\text{quantità dl}) = 11.8g \text{ di alcol}$$

Di seguito una tabella che rapporta la **gradazione alcolica, al volume equivalente a 1 UA (12 g di alcol)** e ad alcune **misure di uso casalingo**:

Gradazione alcolica	Volume (in ml) equivalente a 1 UA (12 g di etanolo)	Unità di misura "casalinghe"
5	303,8	una lattina di birra (330 ml)
6	253,2	un bicchiere da cucina (200-250 ml in genere)
7	217,0	
8	189,9	
9	168,8	
10	151,9	
11	138,1	
12	126,6	un bicchiere da vino (125 ml in genere)
13	116,8	
14	108,5	
15	101,3	
16	94,9	
17	89,4	
18	84,4	
19	79,9	
20	75,9	
21	72,3	
22	69,0	
23	66,0	
24	63,3	
25	60,8	
26	58,4	
27	56,3	
28	54,2	
29	52,4	
30	50,6	
31	49,0	
32	47,5	
33	46,0	
34	44,7	
35	43,4	

36	42,2	
37	41,1	
38	40,0	un bicchierino da cicchetto (40 ml in genere)
39	38,9	
40	38,0	
41	37,0	
42	36,2	
43	35,3	
44	34,5	
45	33,8	
46	33,0	
47	32,3	
48	31,6	
49	31,0	
50	30,4	

NB: le immagini sono tratte da: <https://www.crea.gov.it/web/alimenti-e-nutrizione/-/linee-guida-per-una-sana-alimentazione-2018>

Riferimenti bibliografici

1. Alcohol and cancer in the WHO European Region: an appeal for better prevention. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336595/WHO-EURO-2020-1435-41185-56004-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>)
2. Anderson BO, Berdzuli N, Ilbawi A, Kestel D, Kluge HP, Krech R, Mikkelsen B, Neufeld M, Poznyak V, Rekve D, Slama S, Tello J, Ferreira-Borges C. Health and cancer risks associated with low levels of alcohol consumption. *Lancet Public Health*. 2023 Jan;8(1):e6-e7. doi: 10.1016/S2468-2667(22)00317-6.
3. Asoudeh F, Salari-Moghaddam A, Larijani B, Esmailzadeh A. A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies on the association between alcohol intake and risk of fracture. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022; 62(20):5623-5637. doi: 10.1080/10408398.2021.1888691
4. Barbería-Latasa M, Bes-Rastrollo M, Pérez-Araluce R, Martínez-González MÁ, Gea A. Mediterranean Alcohol-Drinking Patterns and All-Cause Mortality in Women More Than 55 Years Old and Men More Than 50 Years Old in the "Seguimiento Universidad de Navarra" (SUN) Cohort. *Nutrients*. 2022 Dec 14;14(24):5310. doi: 10.3390/nu14245310.
5. Barghini P., Esti M., Pasqualetti M., Silvi S., Aquilanti A., Fenice M., (2013). Inhibition of the ochratoxin-a producer *Aspergillus carbonarius* on white and red grapes by crude cell-wall degrading enzymes from the antarctic fungus *Lecanicillium muscarium* CCFEE 5003, *Journal of Environmental Protection and Ecology*, 14(4), 1673.
6. Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, Evangelou E. Risk factors for type 2 diabetes mellitus: An exposure-wide umbrella review of meta-analyses. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194127. doi: 10.1371/journal.pone.0194127
7. Benjamin O Anderson, Nino Berdzuli, Andre Ilbawi, Dévora Kestel, Hans P Kluge, Rüdiger Krech, Bente Mikkelsen, *Maria Neufeld, Vladimir Poznyak, Dag Rekve, Slim Slama, Juan Tello, Carina Ferreira-Borges, Health and cancer risks associated with low levels of alcohol Consumption, www.thelancet.com/public-health Vol 8 January 2023
8. Bibiloni MDM, González M, Julibert A, Llompарт I, Pons A, Tur JA. Ten-Year Trends (1999-2010) of Adherence to the Mediterranean Diet among the Balearic Islands' Adult Population. *Nutrients*. 2017 Jul 14;9(7):749. doi: 10.3390/nu9070749.
9. Bondonno NP, Liu YL, Zheng Y. et al. Change in habitual intakes of flavonoid-rich foods and mortality in US males and females. *BMC Med* 2023; 21, 181. <https://doi.org/doi: 10.1186/s12916-023-02873-z>
10. Bosely S. (2018) No Healthy level of Alcohol Consumption says Major Study, in: *The Guardian* 23 agosto 2018 accessibile a: <https://www.theguardian.com/society/2018/aug/23/no-healthy-level-of-alcohol-consumption-says-major-study>
11. Campos A, Port JD, Acosta A. Integrative Hedonic and Homeostatic Food Intake Regulation by the Central Nervous System: Insights from Neuroimaging. *Brain Sci*. 2022 Mar 24;12(4):431. doi: 10.3390/brainsci12040431. Campos, A.; Port, J.D.; Acosta, A. Integrative Hedonic and Homeostatic Food Intake Regulation by
12. Caputo F, Agabio R, Vignoli T, Patussi V, Fanucchi T, Cimarosti P, Meneguzzi C, Greco G, Rossin R, Parisi M, Mioni D, Arico' S, Palmieri VO, Zavan V, Allosio P, Balbinot P, Amendola MF, Macciò L, Renzetti D, Scafato E, Testino G. Diagnosis and treatment of acute alcohol intoxication and alcohol withdrawal syndrome: position paper of the Italian Society on Alcohol. *Intern Emerg Med*. 2019;14(1):143-160
13. Castriota S, Frumento P, & Suppressa F How Much is Too Much? A Methodological Investigation of the Literature of Alcohol Consumption, CEIS Tor Vergata, Research Paper Series, vol. 21, Issue 4, No 560, July 2023
14. Cheraghi Z, Doosti-Irani A, Almasi-Hashiani A, Baigi V, Mansournia N, Etminan M, Mansournia MA. The effect of alcohol on osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend*. 2019; 197:197-202. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2019.01.025

15. Coccarello R, Maccarrone M. Hedonic Eating and the “Delicious Circle”: From Lipid-Derived Mediators to Brain Dopamine and. Back. *Front. Neurosci.* 2018; 12:271. doi: 10.3389/fnins.2018.00271
16. Collicelli I, Contel M. Cultura del bere, stiledi vita e moderazione. *Panorama Sanità*, Ottobre 2023. <https://www.alcol.net/cultura-del-bere-stili-di-vita-e-moderazione-un-articolo-di-carla-collicelli-e-michele-contel/>
17. Colpani V, Baena CP, Jaspers L, van Dijk GM, Farajzadegan Z, Dhana K, Tielemans MJ, Voortman T, Freak-Poli R, Veloso GGV, Chowdhury R, Kavousi M, Muka T, Franco OH. Lifestyle factors, cardiovascular disease and all-cause mortality in middle-aged and elderly women: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2018 Sep;33(9):831-845. doi: 10.1007/s10654-018-0374-z.
18. Costantini A., Vaudano E., Pulcini L., Carafa T., Garcia-Moruno E., (2019). An overview on biogenic amines in wine, *Beverages*, 5(1), 19.
19. Costanzo S, Mukamal KJ. Editorial Commentary: Alcohol consumption and cardiovascular health: The challenges of complexity. *Trends Cardiovasc Med.* 2017 Nov;27(8):539-541. doi: [10.1016/j.tcm.2017.06.017](https://doi.org/10.1016/j.tcm.2017.06.017)
20. Crabb DW, Im GY, Szabo G, Mellinger JL, and Lucey MR. Diagnosis and treatment of alcohol-associated liver diseases: 2019. Practice guidance from the american association for the study of liver diseases. *Hepatology* (2020), 71, 306-333 10.1002/hep.30866.
21. CREA (Consiglio per la Ricerca in agricoltura e l'analisi dell'Economia Agricola): Linee guida per una sana alimentazione” Revisione 2018. <https://www.crea.gov.it/web/alimenti-e-nutrizione/-/linee-guida-per-una-sana-alimentazione-2018>
22. De Gaetano G, Costanzo S. Alcohol and Health: Praise of the J Curves. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Aug 22;70(8):923-925. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.710. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2017 Nov 28;70(21):2736.
23. Del Rio, D.; Rodriguez-Mateos, A.; Spencer, J.P.; Tognolini, M.; Borges, G.; Crozier, A. Dietary (Poly)phenolics in Human Health: Structures, Bioavailability, and Evidence of Protective Effects Against Chronic Diseases. *Antiox. Redox Signal.* 2013, 18, 1818–1892
24. Dernini S, Berry EM, Serra-Majem L, La Vecchia C, Capone R, Medina FX, Aranceta-Bartrina J, Belahsen R, Burlingame B, Calabrese G, Corella D, Donini LM, Lairon D, Meybeck A, Pekcan AG, Piscopo S, Yngve A, Trichopoulou A. Med Diet 4.0: the Mediterranean diet with four sustainable benefits. *Public Health Nutr.* 2017 May;20(7):1322-1330. doi: 10.1017/S1368980016003177
25. DeSalle R., Tattersall I. (2014). *Il tempo in una bottiglia: storia naturale del vino.* Codice, Torino.
26. Di Castelnuovo A, Bonaccio M, Costanzo S, McElduff P, Linneberg A, Salomaa V, Männistö S, Ferrières J, Dallongeville J, Thorand B, Brenner H, Ferrario M, Veronesi G, Tamosiunas A, Grimsgaard S, Drygas W, Malyutina S, Söderberg S, Nordendahl M, Kee F, Grassi G, Dabboura S, Borchini R, Westermann D, Schrage B, Zeller T, Kuulasmaa K, Blankenberg S, Donati MB, Iacoviello L; MORGAM Study Investigators; de Gaetano G. Drinking alcohol in moderation is associated with lower rate of all-cause mortality in individuals with higher rather than lower educational level: findings from the MORGAM project. *Eur J Epidemiol.* 2023 Jun 30. doi: 10.1007/s10654-023-01022-3.
27. Di Federico S, Filippini T, Whelton PK, Cecchini M, Iamandii I, Boriani G, Vinceti M. Alcohol Intake and Blood Pressure Levels: A Dose-Response Meta-Analysis of Nonexperimental Cohort Studies. *Hypertension.* 2023 Jul 31. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21224.
28. Ding C, O'Neill D, Britton A. Trajectories of alcohol consumption in relation to all-cause mortality in patients with cardiovascular disease: a 35-year prospective cohort study. *Addiction.* 2022 Jul;117(7):1920-1930. doi: 10.1111/add.15850
29. Donini LM, Penzavecchia C, Muzzioli L, Poggiogalle E, Giusti AM, Lenzi A, Pinto A. Efficacy of front-of-pack nutrition labels in improving health status. *Nutrition.* 2022 Oct;102:111770. doi: 10.1016/j.nut.2022.111770
30. Dudley, R. (2014) *The Drunken Monkey. Why we Drink and Abuse Alcohol.* Berkeley University of California Press

31. Esti M., Benucci I., Liburdi K., Acciaro G., (2012). Monitoring of ochratoxin A fate during alcoholic fermentation of wine-must, *Food Control*, 27(1), 53.
32. Faisal Eudes Sam, Teng-Zhen Ma, Rafia Salifu, Jing Wang, Yu-Mei Jiang, Bo Zhang and Shun-Yu Han, (2021). Techniques for Dealcoholization of Wines: Their Impact on Wine Phenolic Composition, Volatile Composition, and Sensory Characteristics, *Foods*, 10, 2498.
33. Farrelly C. 'Positive biology' as a new paradigm for the medical sciences. Focusing on people who live long, happy, healthy lives might hold the key to improving human well-being. *EMBO Rep.* 2012 Mar 1;13(3):186-8. doi: 10.1038/embor.2011.256.
34. Fehér J., Lengyel G., Lugasi A. (2017). The cultural history of wine, the theoretical background of wine therapy. *Centr. Erop. Journ Med.* 2017; 146: 2635-9.
35. Feilhes C., Davaux F., Gerbaux V., (2023). Désalcolisation des vins. Un enjeu face à la surmaturation des raisins et pour mieux s'adapter au marché de demain? Institut Français de la Vigne et du Vin, <https://www.vignevin.com/article/desalcolisation-un-enjeu-face-a-la-surmaturation-des-raisins/>
36. Fia G., Menghini S., Mari E., Proserpio C., Pagliarini E. e Granchi L., (2023). Replacement of SO₂ with an Unripe Extract and Chitosan during Oak Aging: Case Study of a Sangiovese Wine, *Antioxidants*, 12, 365, 1-15.
37. Gallagher C, Hendriks JML, Elliott AD, Wong CX, Rangnekar G, Middeldorp ME, Mahajan R, Lau DH, Sanders P. Alcohol and incident atrial fibrillation - A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2017 Nov 1;246:46-52. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.05.133.
38. Gazzaniga V, cilione M., Le radici culturali e sapienziali della nutraceutica. *Vino, olio d'oliva e orzo.* DOI:10.4458/8524. pp.43-57. In: *Food and Culture. History, society, communication – Roma, Edizioni Nuova Cultura, 2017, ISBN:978-88-6812-852-4 vol.*
39. GBD 2020 Alcohol Collaborators Population-level risks of alcohol consumption by amount, geography, age, sex, and year: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2020. *Lancet.* 2022; 400: 185-235
40. Giacosa S., Río Segade S., Cagnasso E., Caudana A., Rolle L. e Gerbi V., (2019). SO₂ in wines: Rational Use and Possible Alternatives. In Morata A., *Red Wine Technology*, Academic Press, 2019; 309-321.
41. Giannopoulos G, Anagnostopoulos I, Kousta M, Vergopoulos S, Deftereos S, Vassilikos V. Alcohol Consumption and the Risk of Incident Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel).* 2022 Feb 13;12(2):479. doi: 10.3390/diagnostics12020479.
42. Giménez P., Just-Borras A., Pons P., Gombau J., Heras., J. M., Sieczkowski N., Canals J. M. e Zamora F., (2023). Biotechnological tools for reducing the use of sulfur dioxide in white grape must and preventing enzymatic browning: glutathione; inactivated dry yeast rich in glutathione; and bioprotection with *Metschnikowia pulcherrima*, *European Food Research and Technology*, 2023; 248, 1491-1501.
43. Giovinazzo G; Grieco F. Functional properties of grape and wine polyphenols. *Plant Foods Hum. Nutr.* 2015, 70, 454–462.
44. Global status report on alcohol and health 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://www.alcol.net/global-status-report-on-alcohol-and-health-2018-who/>
45. Gutiérrez-Escobar R., Aliaño-González M. J., Le Mao I., Marruffo-Curtido A., Carbù M., Jiménez-Hierro M. J., Puertas B., Richard T. e Cantos-Villar E., (2023). Grapevine shoots extract as an alternative to SO₂ in rosè wines. A double approach: Classical measurement and H NMR metabolomics, *Food Control*, 2023; 152, 109861, 1-12.
46. Haas EA, Saad MJA, Santos A, Vitulo N, Lemos WJF, Martins AMA, Picossi CRC, Favarato D, Gaspar RS, Magro DO, Libby P, Laurindo FRM, Da Luz PL; WineFlora Study. A red wine intervention does not modify plasma trimethylamine N-oxide but is associated with broad shifts in the plasma metabolome and gut microbiota composition. *Am J Clin Nutr.* 2022 Dec 19;116(6):1515-1529. doi: 10.1093/ajcn/nqac286
47. Heath, D. (2000) "Drinking Occasions: Comparative Perspectives on Alcohol and Culture", New York, Routledge
48. Hernandez-Hernandez A, Gea A, Ruiz-Canela M, Toledo E, Beunza JJ, Bes-Rastrollo M, Martinez-Gonzalez MA. Mediterranean Alcohol-Drinking Pattern and the Incidence of Cardiovascular Disease

- and Cardiovascular Mortality: The SUN Project. *Nutrients*. 2015 Nov 5;7(11):9116-26. doi: 10.3390/nu7115456.
49. Hernández-Hernández A, Oliver D, Martínez-González MÁ, Ruiz-Canela M, Eguaras S, Toledo E, de la Rosa PA, Bes-Rastrollo M, Gea A. Mediterranean Alcohol-Drinking Pattern and Arterial Hypertension in the "Seguimiento Universidad de Navarra" (SUN) Prospective Cohort Study. *Nutrients*. 2023 Jan 7;15(2):307. doi: 10.3390/nu15020307.
 50. Holmes MV et al. (2014) Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation Analysis based on individual participant data. *British Medical Journal*.
 51. Hrelia S., Di Renzo L., Bavaresco L., Bernardi E., Malaguti M., Giacosa A. (2023). Moderate wine consumption and Health: a narrative review. *Nutrients*, 2023; 15,1, 175.
 52. Jiang H, Mei X, Jiang Y, Yao J, Shen J, Chen T, Zhou Y. Alcohol consumption and atrial fibrillation risk: An updated dose-response meta-analysis of over 10 million participants. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Sep 30;9:979982. doi: 10.3389/fcvm.2022.979982.
 53. Jouanna J, Wine and medicine in ancient Greece. In: *Greek medicine from Hippocrates to Galen*. Leiden, Brill, 2012, pp. 173-193
 54. Jouanna J. (2012). Wine and medicine in ancient Greece. In: *Greek medicine from Hippocrates to Galen*; pp. 173-193. Brill, Leiden.
 55. Karaye IM, Maleki N, Hassan N, Yunusa I. Trends in Alcohol-Related Deaths by Sex in the US, 1999-2020. *JAMA Netw Open*. 2023 Jul 3;6(7):e2326346. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.26346
 56. Koob GF, Roberts AJ, Schulteis G, Parsons LH, Heyser CJ, Hyytiä P, Merlo-Pich E, Weiss F. Neurocircuitry targets in ethanol reward and dependence. *Alcohol Clin Exp Res*. 1998 Feb;22(1):3-9.
 57. Louise J, Elliott J, Olver I, Braunack-Mayer A. Mandatory cancer risk warnings on alcoholic beverages: what are the ethical issues? *Am J Bioeth*. 2015;15(3):3-11. doi: 10.1080/15265161.2014.998373
 58. Lucarini, M.; Durazzo, A.; Lombardi-Boccia, G.; Souto, E.B.; Cecchini, F.; Santini, A. Wine Polyphenols and Health: Quantitative Research Literature Analysis. *Appl. Sci*. 2021, 11, 4762.
 59. MacGovern PE, Fleming SJ, Katz SH, eds (1996). *The origins and ancient history of wine*. Routledge, London.
 60. Manzi G. (2018). *Il Grande racconto dell'evoluzione umana*. Il Mulino, Bologna.
 61. Memon AN, Gowda AS, Rallabhandi B, Bidika E, Fayyaz H, Salib M, Cancarevic I. Have Our Attempts to Curb Obesity Done More Harm Than Good? *Cureus*. 2020 Sep 6;12(9):e10275. doi: 10.7759/cureus.10275.
 62. Millwood IY, Walters RG, Xue W Mei, Yu Guo, Ling Yang, Zheng Bian, DerricknAB, Yiping Chen, Caixia Dong, Ruying Hu, Gang Zhou, Bo Yu, Wifang Jia, Parish S, Clarke R, Davey Smith G, Collins R, Holmes MV, Liming Li, Peto, R. Zhengmin Chen, Conventional and genetic evidence on alcohol and vascular disease aetiology: a prospective study of 500 000 men and women in China, *Lancet* 2019
 63. Mirijello A, Sestito L, Antonelli M, Gasbarrini A, Addolorato G. Identification and management of acute alcohol intoxication. *Eur J Intern Med*. 2023;108:1-8
 64. Morata A, González C., Tesfaye W., Loira I., Suárez-Lepe J.A. (2019). Maceration and Fermentation: New Technologies to Increase Extraction. In Morata A., *Red wine technology*. Academic Press, 2019; 35-49.
 65. Moro E, Niola M (2023). *Mangiare come Dio comanda*. Einaudi editore, Torino.
 66. Neuenschwander M, Ballon A, Weber KS, Norat T, Aune D, Schwingshackl L, Schlesinger S. Role of diet in type 2 diabetes incidence: umbrella review of meta-analyses of prospective observational studies. *BMJ*. 2019;366:l2368. doi: 10.1136/bmj.l2368
 67. Neuhouser ML. The importance of healthy dietary patterns in chronic disease prevention. *Nutr Res*. 2019 Oct;70:3-6. doi: 10.1016/j.nutres.2018.06.002.
 68. Norrie P.A. (2019). *The history of wine as a medicine*. Cambridge Scholars Publishing, Newcastle upon Tyne.
 69. Norrie PA, *The history of wine as a medicine*. Taylor Francis, 2002
 70. O'Brien P, Mitchell AD. On the bottle: health information, alcohol labelling and the WTO technical barriers to trade agreement. *QUT Law Rev*. 2018;18:124-5. doi: 10.5204/qutlr.v18i1.732

71. O'Malley P, Valverde M. Pleasure, freedom and drugs: The uses of 'pleasure' in liberal governance of drug and alcohol consumption. *Sociology*, 2004; 38 (1), 25–42 . .
72. Obrenovich M, Siddiqui B, McCloskey B, Reddy VP. The Microbiota–Gut–Brain Axis Heart Shunt Part I: The French Paradox, Heart Disease and the Microbiota. *Microorganisms* 2020, 8, 490.
73. O'Neill D, Britton A, Hannah MK, Goldberg M, Kuh D, Khaw KT, Bell S. Association of longitudinal alcohol consumption trajectories with coronary heart disease: a meta-analysis of six cohort studies using individual participant data. *BMC Med.* 2018 Aug 22;16(1):124. doi: 10.1186/s12916-018-1123-6.
74. Onians R.B. (1998). *Le origini del pensiero europeo intorno al corpo, la mente, l'anima, il mondo, il tempo e il destino.* 1998, Adelphi, Milano.
75. Onians R.B., *Le origini del pensiero europeo intorno al corpo, la mente, l'anima, il mondo, il tempo e il destino.* Milano, 1998
76. Ortiz-Villeda B., Lobos O., Aguilar-Zuniga K., Carrasco-Sánchez V. (2021). Ochratoxins in wines: A review of their occurrence in the last decade, toxicity, and exposure risk in humans. *Toxins*, 13(7), 478.
77. Picariello I., Rinaldi A., Blaiotta G., Moio L., Pirozzi P. e Gambuti A., (2020). Effectiveness of chitosan as an alternative to sulfites in red wine production, *European Food Research and Technology*, 2020; 246, 1795-1804.
78. Poli A. Is drinking wine in moderation good for health or not? *Eur Heart J Suppl.* 2022 Nov 12;24(Suppl I):1119-1122. doi: 10.1093/eurheartjsupp/suac084.
79. Prato A. (2019). La retorica e il cibo. Relazioni semantiche e interconnessioni. *E/C* 2019; 27: 1-8.
80. Rehm J Gmel Sr, GE Gmel G et al. The relationship between different dimensions of alcohol use and the burden of disease—an update. *Addiction.* 2017; 112: 968-1001
81. Rehm J, Roerecke M. Cardiovascular effects of alcohol consumption. *Trends Cardiovasc Med.* 2017 Nov;27(8):534-538. doi: 10.1016/j.tcm.2017.06.002.
82. Renaud S, De Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992, 339, 1523–1526.
83. Roerecke M Rehm J Alcohol consumption, drinking patterns, and ischemic heart disease: a narrative review of meta-analyses and a systematic review and meta-analysis of the impact of heavy drinking occasions on risk for moderate drinkers. *BMC Med.* 2014; 12: 182
84. Ronksley PE Brien SE Turner BJ Mukamal KJ Ghali WA, Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2011; 342: d671
85. Runggay H, Shield K, Charvat H, Ferrari P, Sornpaisarn B, Obot I, Islami F, Lemmens VEPP, Rehm J, Soerjomataram I. Global burden of cancer in 2020 attributable to alcohol consumption: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2021 Aug;22(8):1071-1080. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00279-5.
86. Rumiati R.I., Foroni F. (2016). We are what we eat: how food is represented in our mind/brain. *Psychon Bull Rev.* 2016; 23(4): 1043-1054.
87. Russo P., Capozzi V., Spano G., Corbo M. R., Sinigaglia M., Bevilacqua A., (2016). Metabolites of microbial origin with an impact on health: ochratoxin A and biogenic amines. *Frontiers in microbiology*, 7, 482.
88. Schrieks IC Heil AL Hendriks HF Mukamal KJ Beulens JW, The effect of alcohol consumption on insulin sensitivity and glycemic status: a systematic review and meta-analysis of intervention studies. *Diabetes Care.* 2015; 38: 723-732
89. Schulze MB, Martínez-González MA, Fung TT, Lichtenstein AH, Forouhi NG. Food based dietary patterns and chronic disease prevention. *BMJ.* 2018 Jun 13;361:k2396. doi: 10.1136/bmj.k2396
90. Serra-Majem L, Tomaino L, Dernini S, Berry EM, Lairon D, Ngo de la Cruz J, Bach-Faig A, Donini LM, Medina FX, Belahsen R, Piscopo S, Capone R, Aranceta-Bartrina J, La Vecchia C, Trichopoulou A. Updating the Mediterranean Diet Pyramid towards Sustainability: Focus on Environmental Concerns. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Nov 25;17(23):8758. doi: 10.3390/ijerph17238758
91. Silva AP, Jager G , Van Zyl H, Voss H-P, Pintado M, Hogg T & De Graaf C. Cheers, proost, saúde: Cultural, contextual and psychological factors of wine and beer consumption in Portugal and in the

- Netherlands, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2017, 57:7, 1340-1349, DOI: [10.1080/10408398.2014.969396](https://doi.org/10.1080/10408398.2014.969396)
92. Slingerland, E. (2021). *Drunk. How we sipped, danced and stumbled our way to civilization*. Little, Brown Spark. Trad. It. di F. Zago (2022): *Sbronzi. Come abbiamo bevuto, danzato e barcollato sulla strada della civiltà*. Utet, Torino
 93. the Central Nervous System: Insights from Neuroimaging. *Brain Sci.* 2022, 12, 431. [https://doi.org/doi: 10.3390/brainsci12040431](https://doi.org/10.3390/brainsci12040431)
 93. Smyth A, O'Donnell M, Rangarajan S, Hankey GJ, Oveisgharan S, Canavan M, McDermott C, Xavier D, Zhang H, Damasceno A, Avezum A, Pogosova N, Oguz A, Ryglewicz D, Iversen HK, Lanas F, Rosengren A, Yusuf S, Langhorne P; INTERSTROKE Investigators. Alcohol Intake as a Risk Factor for Acute Stroke: The INTERSTROKE Study. *Neurology*. 2023 Jan 10;100(2):e142-e153. doi: 10.1212/WNL.0000000000201388.
 94. Tabakoff B, Hoffman PL. The neurobiology of alcohol consumption and alcoholism: an integrative history. *Pharmacol Biochem Behav.* 2013 Nov 15;113:20-37.
 95. Tian Y, Liu J, Zhao Y, Jiang N, Liu X, Zhao G, Wang X. Alcohol consumption and all-cause and cause-specific mortality among US adults: prospective cohort study. *BMC Med.* 2023 Jun 7;21(1):208. doi: 10.1186/s12916-023-02907-6
 96. Tonacci A, Billeci L, Di Mambro I, Marangoni R, Sanmartin C, Venturi F. Wearable Sensors for Assessing the Role of Olfactory Training on the Autonomic Response to Olfactory Stimulation. *Sensors (Basel)*. 2021;21(3):770. doi: 10.3390/s21030770.
 97. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003; 348:2599-608.
 98. Trichopoulou, A.; Bamia, C.; Trichopoulos, D. Anatomy of health effects of Mediterranean diet: Greek EPIC prospective cohort study. *BMJ* 2009; 338, b2337.
 99. U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. 2020 – 2025 Dietary Guidelines for Americans. 9th Edition, Washington, DC; 2020.
 100. Vannucchi T, Villani G. Disturbi psichiatrici in una popolazione di alcolisti: esiste una patogenesi comune? *Journal of Psychopathology* 2001; Issue 3.
 101. Vonghia L, Leggio L, Ferrulli A, Bertini M, Gasbarrini G, Addolorato G; Alcoholism Treatment Study Group. Acute alcohol intoxication. *Eur J Intern Med.* 2008;19(8):561-7
 102. Wettlaufer A. Can a label help me drink in moderation? A review of the evidence on standard drink labelling. *Subst Use Misuse.* 2018;53(4):585–95. doi: 10.1080/10826084.2017.1349798.
 103. Wilkinson C, Room R. Warnings on alcohol containers and advertisements: international experience and evidence on effects. *Drug Alcohol Rev.* 2009;28(4):426–35. doi: 10.1111/j.1465-362.2009.00055.x.
 104. Xi B, Veeranki SP, Zhao M, Ma C, Yan Y, Mi J. Relationship of Alcohol Consumption to All-Cause, Cardiovascular, and Cancer-Related Mortality in U.S. Adults. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Aug 22;70(8):913-922. doi: 10.1016/j.jacc.2017.06.054.
 105. Zhao J, Stockwell T, Naimi T, Churchill S, Clay J, Sherk A. Association Between Daily Alcohol Intake and Risk of All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analyses. *JAMA Netw Open.* 2023 Mar 1;6(3):e236185. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.6185. Erratum in: *JAMA Netw Open.* 2023 May 1;6(5):e2315283.
 106. Zhao J, Stockwell T, Roemer A, Naimi T, Chikritzhs T. Alcohol Consumption and Mortality From Coronary Heart Disease: An Updated Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Stud Alcohol Drugs.* 2017 May;78(3):375-386. doi: 10.15288/jsad.2017.78.375.

CL.USTER A.GRIFOOD N.AZIONALE - CL.A.N.

Viale L. Pasteur, 10 - 00144 Roma

Tel 06.5903855 - Fax 06.5903342

clusteragrifood@gmail.com - www.clusteragrifood.it