



16° CONGRESSO NAZIONALE SINut

SINut
Società Italiana di Nutraceutica

18-20 GIUGNO 2026

BOLOGNA Savoia Hotel Regency

Una mela al giorno toglie il medico di torno?

Tra mito popolare ed evidenze scientifiche



Alessandro Medoro, PhD
Ricercatore in Biochimica
Università degli Studi del Molise



Ai sensi dell'art. 76, comma 4 dell'Accordo Stato Regioni del 2 febbraio 2017

Alessandro Medoro

dichiara che negli ultimi due anni non ha avuto rapporti con soggetti
portatori
di interessi commerciali in ambito sanitario.



Una mela al giorno toglie il medico di turno

1866 — Prima attestazione scritta (lingua gallese):
"Eat an apple on going to bed, and you'll keep the doctor from earning his bread"

1913 — La formula moderna compare su *Notes and Queries*
"An apple a day keeps the doctor away"

1922 — Il detto viene registrato nel St. Nicholas Magazine e diventa parte della cultura popolare anglosassone

Contesto culturale: nell'Inghilterra vittoriana la mela era simbolo di salute rurale. Il detto rifletteva una medicina empirica, non sperimentale.



Botanica e addomesticamento: da *Malus sieversii* alla mela coltivata

Progenitore selvatico

Malus sieversii (Ledeb.)
M.Roem.

Origine: montagne del Tian Shan
(Kazakistan, Cina nord-occidentale)

Foreste relitte ancora presenti;
specie a rischio di erosione
genetica per ibridazione con
varietà coltivate.

Addomesticamento

~4.000–10.000 anni fa

Selezione per frutto grande,
dolcezza elevata, bassa
astringenza

Base genetica: poliploidia e
elevata eterozigosi rendono
difficile la selezione tradizionale;
ogni seme produce un genotipo
unico.

Ibridazione e diffusione

M. orientalis e *M. sylvestris*
hanno contribuito al genoma
delle varietà europee lungo la
Via della Seta

La selezione clonale (innesto) ha
amplificato tratti commerciali a
scapito della diversità genetica.

Velasco R et al. Nat Genet. 2010;42:833. | Duan N et al. Nat Commun. 2017;8:249.



Diffusione globale e produzione: la mela come coltura universale

 Ambrosia Named in 1987 after the "food of the gods" in Ancient Greek mythology. Meant to evoke its sweet flavor.	 Baldwin Named after Revolutionary War colonel Loammi Baldwin, who helped spread the fruit. Briefly known as the <i>Pecker Apple</i> .	 Braeburn First commercially cultivated in the Braeburn Orchards in New Zealand in 1952, after which it was named.	 Cameo Originally called <i>Carousel</i> apples but renamed for copyright reasons in 2003. Exact explanation unknown.
 Cortland After Cortland County in New York State, which is in turn named after former lieutenant governor Pierre Van Cortlandt	 Cox's Orange Pippin First grown by English amateur horticulturalist Richard Cox in 1825. <i>Pippin</i> means "an apple grown from seed".	 Crabapple Nothing to do with actual crabs. The term first appeared as <i>crabbe</i> in the mid-1400s and is likely from Old Norse	 Empire Developed in Cornell University's apple breeding program and named in homage to New York's nickname, "The Empire State"
 Envy Originally named <i>Scilate</i> . The trademarked name Envy was a marketing decision to make it seem superior to other apples.	 Fuji Named after the city of Fujisaki in the Aomori prefecture of Northern Japan, where the fruit was developed in the 1930s.	 Golden Delicious Originally <i>Mullin's Yellow Seedling</i> , but renamed by the Stark Brothers Nurseries to market it with Red Delicious.	 Granny Smith Named in honor of Maria Ann Smith, an actual grandmother from Australia who cultivated the variant in the late 1860s.
 Honeycrisp Honey alludes to how it came from the Honeygold apple and <i>crisp</i> just refers to the texture. Also marketed as Honeycrunch.	 Idared A portmanteau of Idaho (the state where it was developed in 1942) and red, which just refers to the color of its skin.	 Jazz A trademarked name chosen by apple marketer ENZA to evoke the sensory experience of the music genre	 Jonagold Created in New York in the 1940s as a cross-breed of the Jonathan and Golden Delicious apple varieties.
 Jonathan Named by the president of the Albany Horticultural Society after Jonathan Hasbrouck, who introduced him to the apple	 Macoun Named in 1923 after pomologist W. T. Macoun, who oversaw several horticultural research stations in Canada	 McIntosh In honor of farmer John McIntosh, who discovered the apple. The Macintosh computer was named after it.	 Mutsu After the Mutsu province in Japan, where it was first cultivated. Renamed <i>Crispin</i> in the US and UK for marketing.
 Northern Spy Uncertain origins, but possibly a corruption of the phrase <i>Northern Pie</i> . Popularized by an 1830 novel of that name.	 Opal A trademarked name decided on by FirstFruits Marketing, meant to evoke the similarly-colored gemstones.	 Pacific Rose An ENZA marketing name for the <i>Scifresh</i> cultivar. Refers to New Zealand, where it was developed, and its rosy color.	 Pink Lady Named after a cocktail in the 1951 book <i>The Cruel Sea</i> by Nicholas Monserrat – the developer's favorite novel.
 Red Delicious Originally called <i>Hawkeye</i> , then <i>Stark Delicious</i> . Renamed in 1914 to be marketed with the Golden Delicious variety.	 Rome First cultivated in the township of Rome, Ohio. That's either named after the Italian capital or another town in New York.	 Royal Gala Named in honor of a visit Queen Elizabeth II made to New Zealand, when she was very impressed with the apple.	 SnapDragon A trademarked name chosen by Cornell scientists to evoke a "monster crunch". Known as <i>NY1</i> in testing.
 Sonya The marketing name for the <i>Nevson</i> variety, after the 10-year-old daughter of the guy who first cultivated it	 SugarBee So named because it was a sweet apple that was created out of cross-pollination by honeybees.	 SweetTango A marketing decision by the University of Minnesota's apple breeding program that brings to mind exotic tastiness	 Winter Banana The name refers to its banana-like color and taste, and to how it can be grown during the winter in warmer climates.

Produzione mondiale: ~86 Mt/anno

Oltre 7.500 varietà catalogate

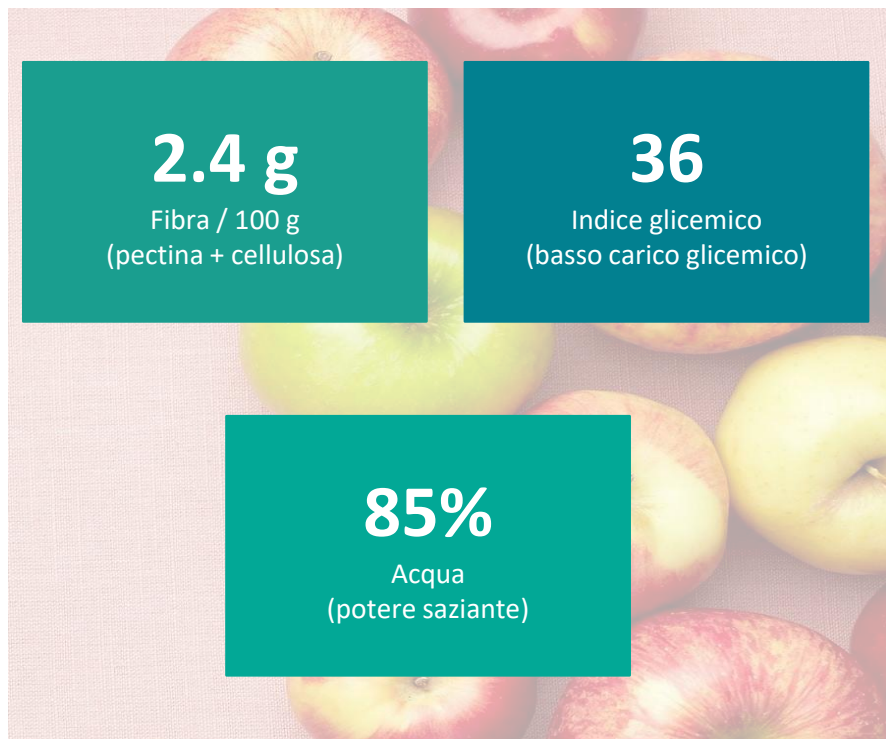
3° frutto più prodotto al mondo (dopo banane e angurie)

FAOSTAT. Production/Crops and livestock products. 2022. faostat.fao.org/



Composizione nutrizionale (per 100 g di frutto fresco, con buccia)

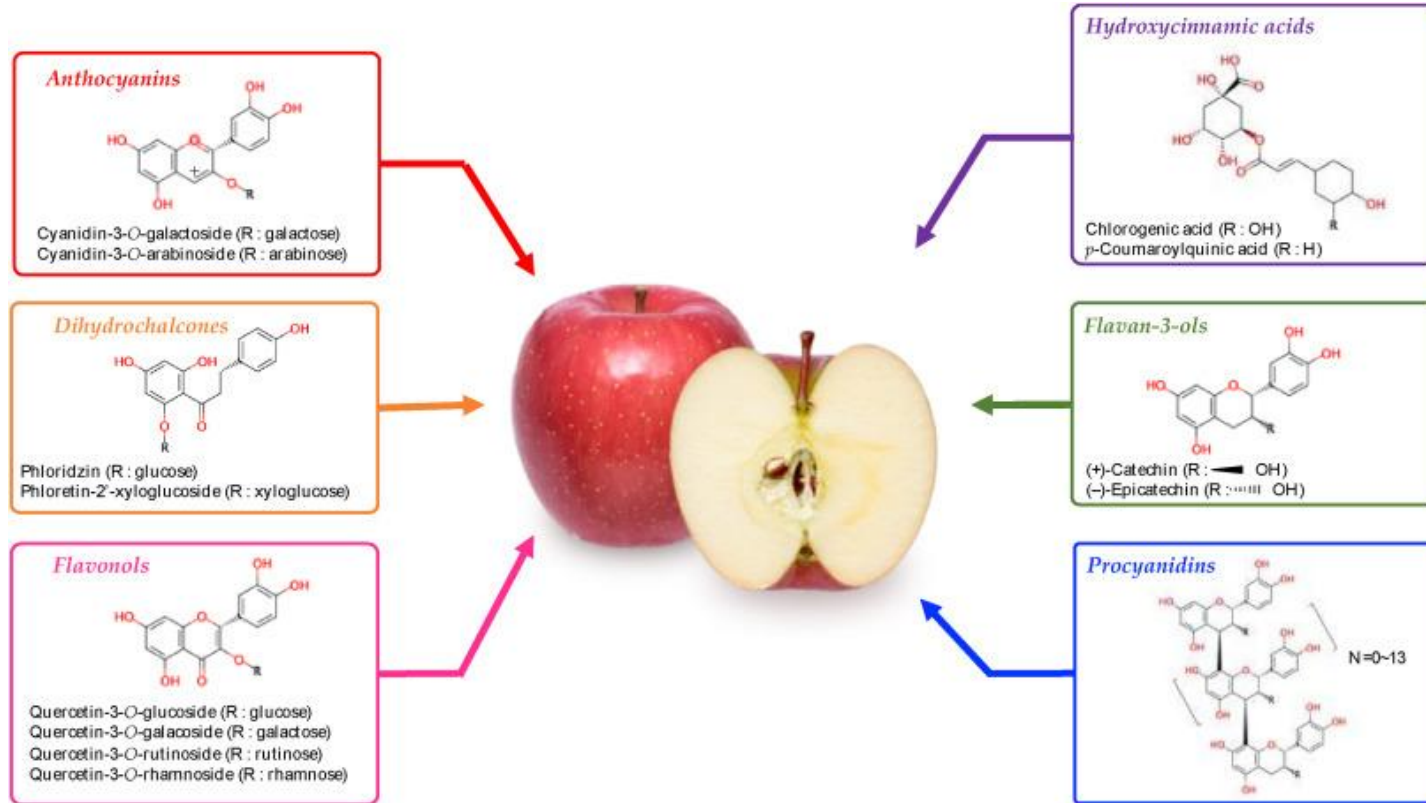
Nutriente	Quantità
Energia	52 kcal
Acqua	85.6 g
Carboidrati totali	13.8 g
di cui zuccheri	10.4 g
Fibra alimentare	2.4 g
Proteine	0.3 g
Lipidi	0.2 g
Vitamina C	4.6 mg
Potassio	107 mg
Indice glicemico	36 (basso)



Fonte: USDA FoodData Central; BDA – Banca Dati di Composizione degli Alimenti (CREA)



Fitochimici della mela: un profilo polifenolico complesso



Dose-risposta, varietà e fattori che modulano il contenuto in fitochimici

Il contenuto polifenolico della mela varia di 10–20 volte tra varietà e condizioni agronomiche

Fattori che aumentano il contenuto:

- Esposizione alla luce solare (↑ antocianine e quercetina)
- Maturazione avanzata
- Breve conservazione post-raccolta
- Alcune pratiche di coltivazione biologica

Fattori che riducono il contenuto:

- Sbucciatura: –50% quercetina, –80% antocianine
- Cottura prolungata (↓ vitamina C, quercetina)
- Conservazione frigorifera >6 mesi (↓ vitamina C)
- Lavorazione industriale → succo pastorizzato (↓ procianidine)

Varietà ad alto contenuto polifenolico: Renetta, Granny Smith, Braeburn, Cox's Orange Pippin

Varietà a contenuto ridotto: Golden Delicious, Fuji (soprattutto nella polpa, non nella buccia)

Wolfe K et al., J Agric Food Chem. 2003; Boyer J & Liu RH, Nutr J. 2004



Fitochimici della mela: meccanismi molecolari e conseguenze metaboliche e cardiovascolari

Molecola	Pathway / Target	Effetto biologico
Procianidine Floridzina	Inibizione α -glucosidasi e SGLT1 (IC_{50} μ M–mM)	↓ Assorbimento intestinale glucosio ↓ Picco glicemico postprandiale
Quercetina Procianidine	Inibizione IKK β → ↓ NF- κ B ↓ COX-2, ↓ NLRP3 inflammasoma	↓ TNF- α , IL-6, IL-1 β ↓ CRP; attenuazione risposta infiammatoria
Quercetina Acido clorogenico	Attivazione Nrf2/HO-1 ↑ ARE-driven gene expression	↑ HO-1, NQO1, GCLC ↑ Difese antiossidanti endogene
Procianidine	Ripristino segnalazione insulinica (via IRS-1/PI3K/Akt) ↑ traslocazione GLUT4	↓ Insulino-resistenza muscolare ed adiposa

Boyer J & Liu RH. *Nutr J.* 2004;3:5. | Boesch-Saadatmandi C et al. *J Nutr Biochem.* 2011;22:293. | Psichas A et al. *Int J Obes.* 2015;39:424. | Ogura K et al. *J Agric Food Chem.* 2016;64:8857.



Mela e microbiota intestinale: effetti prebiotici e modulazione della composizione

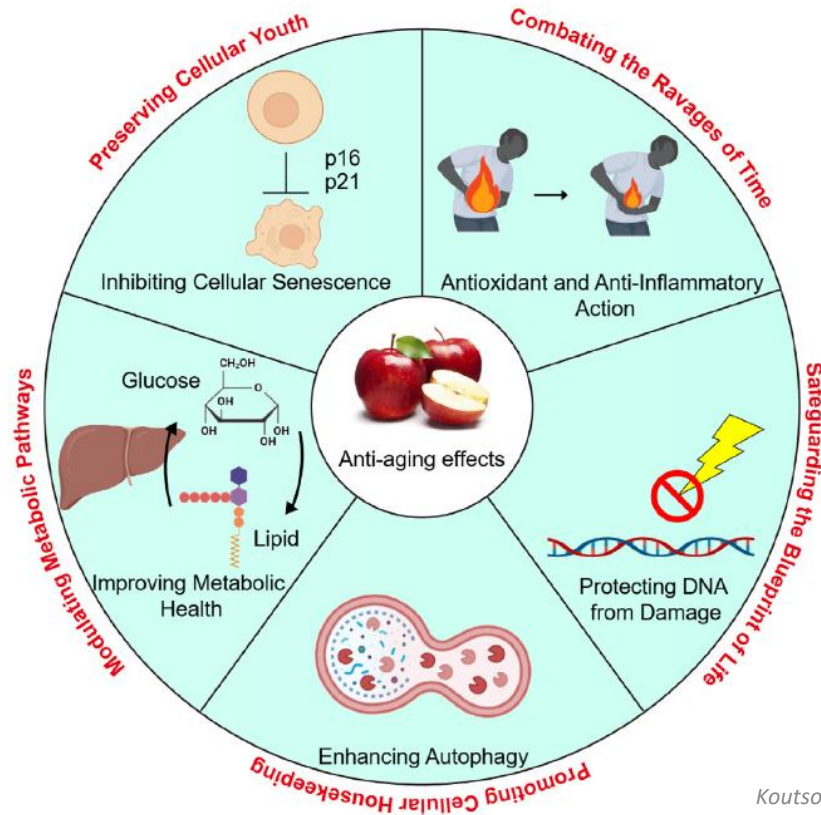
Pectina come substrato prebiotico [in vitro / preclinico] Fermentazione selettiva da parte di *Bacteroides spp.*, *Eubacterium eligens*, *Bifidobacterium* e *Faecalibacterium prausnitzii*. Produzione di **SCFA (acetato, propionato, butirrato)**: effetti trofici sull'epitelio del colon e riduzione della permeabilità intestinale. [Larsen N et al., BMC Biol. 2010;8:80 | Guan ZW et al., Nutrients 2022;14:3629]

Polifenoli e composizione microbica [studi animali / osservazionali] I polifenoli indigeriti raggiungono il colon e modulano il rapporto *Firmicutes/Bacteroidetes*; riduzione di patobionti (*Clostridium perfringens*). Evidenza prevalentemente da modelli animali (HFD); nell'uomo dati preliminari in obesi e MAFLD. [Koutsos A et al., Nutrients 2015;7:3959 | Ogura K et al., J Agric Food Chem. 2016;64:8857]

Asse microbiota-metabolismo glucidico [meccanismo] ↑ SCFA (propionato, butirrato) → attivazione GPR43/GPR41 su cellule enteroendocrine L → secrezione GLP-1 e PYY → effetti sul metabolismo glucidico e sulla sazietà. La risposta è modulata dall'enterotipo basale. [Psichas A et al., Int J Obes 2015;39:424 | Shoji T et al., Front Nutr 2026;13:1797920]



Fitochimici della mela: traslazionali clinica



Molte evidenze in vitro e in studi pre-clinici

MA NELLA CLINICA?

Koutsos A et al. Nutrients. 2015;7(6):3959–3998. | Shoji T et al. Trends Food Sci Technol. 2024;147:104419.



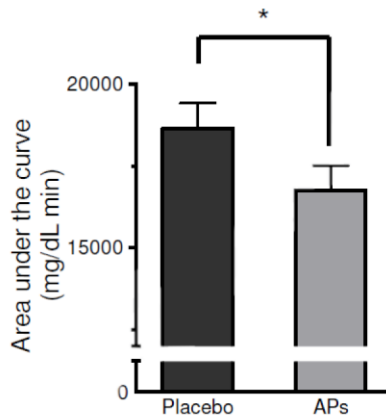
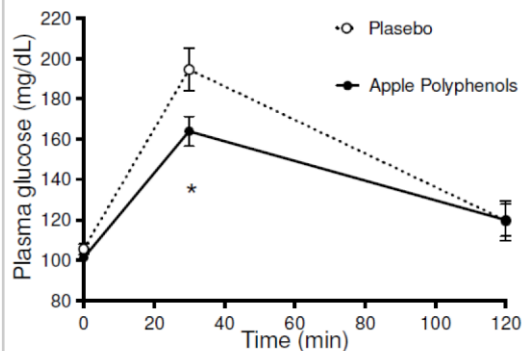
Effetti glicemici: RCT su soggetti con glicemia borderline

Chronic administration of apple polyphenols ameliorates hyperglycaemia in high-normal and borderline subjects: A randomised, placebo-controlled trial

Shoji et al. – Diabetes Research and Clinical Practise, 2017



Disegno sperimentale



Risultati principali

↓ **Glicemia a digiuno:** -8.1 mg/dL vs placebo (p<0.05)

↓ **Glicemia post-prandiale:** riduzione significativa

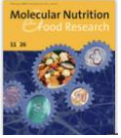
Meccanismo proposto: inibizione di α -glucosidasi intestinale da parte di procianidine e floridzina; modulazione di SGLT1



Trial clinico: polifenoli della mela, stress ossidativo vascolare e funzione endoteliale

Effect of apple polyphenols on vascular oxidative stress and endothelium function: a translational study

Cicero AFG, Caliceti C, Fogacci F, Giovannini M, Calabria D, Colletti A et al. Mol Nutr Food Res. 2017;61(11):1700373



Disegno

Studio traslazionale a 2 fasi

Fase in vitro

Valutazione dell'inibizione della xantina ossidasi intracellulare in cellule endoteliali (HUVEC)

Fase clinica (RCT)

Disegno: doppio cieco, placebo-controllato, parallelo
n = 62 soggetti sovrappeso con IFG (FPG 100-125 mg/dL)
Intervento: 300 mg/die APE vs placebo
Durata: 8 settimane

Risultati principali

In vitro

Inibizione xantina ossidasi:
 $IC_{50} = 130 \pm 30$ ng/mL
↓ Produzione acido urico:
 $IC_{50} = 154 \pm 28$ ng/mL

In vivo (a 4 settimane)

↓ FPG: -6.1% vs baseline ($p < 0.05$)

In vivo (a 8 settimane)

↓ FPG: -10.3% vs baseline ($p < 0.001$) vs placebo ($p < 0.001$)
↓ Acido urico: -14.0% ($p < 0.05$ vs baseline e placebo)
↑ Reattività endoteliale ($p = 0.009$ vs baseline; $p < 0.05$ vs placebo)

Meccanismo e interpretazione

Target molecolare

Inibizione della xantina ossidasi da parte dei polifenoli della mela → ↓ produzione di $O_2^{\bullet-}$ e acido urico → ↓ stress ossidativo vascolare.

Rilevanza clinica

Questo è l'unico RCT sull'effetto della mela sulla funzione endoteliale con meccanismo traslazionale documentato in vitro. Il dato sull'acido urico è clinicamente inatteso e apre una prospettiva nuova.

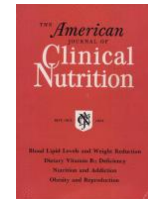
Limite

Solo 8 settimane; n=62; assenza di dati su VCAM-1, eNOS o FMD diretta.

Trial clinico: mele, infiammazione e sindrome metabolica

Daily apple consumption reduces plasma and peripheral blood mononuclear cell-secreted inflammatory biomarkers in adults with overweight and obesity: a 6-week randomized, controlled, parallel-arm trial

Liddle DM et al. — American Journal of Clinical Nutrition, 2021



Disegno

RCT parallelo, controlled
n = 46 soggetti obesi
Durata: 6 settimane

Braccio A: 3 mele Gala/die (~200 g/die)

Braccio B: controllo (no mele, dieta abituale)

Analisi: citochine plasmatiche, PBMC-citochine, marker ossidativi

Effetti su infiammazione

↓ CRP ($p < 0.05$)
↓ IL-6 plasmatica ($p < 0.05$)
↓ TNF- α plasmatica ($p < 0.05$)
↓ MCP-1, ↓ IFN- γ ($p < 0.05$)

↑ TAC plasmatica ($p < 0.05$)
→ senza variazioni antropometriche significative

Effetti su immunità cellulare (PBMC)

↓ IL-6 da PBMC stimulate con LPS ($p < 0.05$)
↓ TNF- α da PBMC stimulate con LPS ($p < 0.05$)
↑ IL-4 anti-infiammatoria da PBMC ($p < 0.05$)
→ nessuna variazione di glucosio, insulina, lipidi

Popolazione: sovrappeso/obesi altrimenti sani (non MetS)
Interpretazione: effetto antinfiammatorio sistemico e cellulare del frutto intero, indipendente dal controllo glicemico.



Trial clinico: mele intere, succo e salute metabolica

Two apples a day lower serum cholesterol and improve cardiometabolic biomarkers in mildly hypercholesterolemic adults: a randomized, controlled, crossover trial

Koutsos A et al. — American Journal of Clinical Nutrition, 2020;111(2):307–318



Disegno

RCT crossover
n = 40 adulti lievemente
ipercolesterolemici

Braccio 1: 2 mele Renetta Canada/die
(ricche in procianidine)
Braccio 2: bevanda di controllo
isocalorica (sugar-matched)

Durata: 8 settimane per braccio
(washout 4 sett.)

Risultati principali

↓ LDL-C: -0.14 mmol/L ($p=0.031$)
↓ Colesterolo totale ($p=0.006$)

↓ Trigliceridi ($p=0.021$)
↑ Vasodilatazione microvascolare
endotelio-dipendente ($p=0.037$)

nessun effetto su PA ($p>0.05$)

Interpretazione

Il confronto diretto mele vs succo
isocalorico dimostra che l'effetto
benefico dipende dalla matrice, non
dal contenuto calorico in sé.

La fibra alimentare (pectina) è
necessaria per l'effetto prebiotico e
per il sequestro degli acidi biliari.

Implicazione clinica: il paziente va
orientato al consumo del frutto
intero, non del succo.



Trial clinico: consumo di mele, enterotipi e risposta metabolica individuale

Apple consumption is associated with obesity- and lipid-related parameters and gut microbiota profiles across enterotypes: 12-week single-blind trial in Japanese adults

Shoji et al. — Frontiers in Nutrition, 2026

Disegno	3 Enterotipi basali	Risultati principali
Trial single-blind · 12 settimane n = 38 adulti giapponesi (40–65 anni) Mela Fuji, consumo giornaliero Analisi · 16S rRNA metagenoma fecale · 3 enterotipi (PAM clustering) · SCFA fecali · Lipidi, glucosio, BMI	ET1 Bacteroidaceae-dominant ↑ SCFA fecali ($p < 0.05$) Unico ET con risposta funzionale sign. ET2 Ruminococcaceae-dominant SCFA: nessuna variazione sign. Risposta funzionale assente ET3 Prevotellaceae-dominant Sottogruppo ridotto Potenza statistica limitata	Sistemico (tutti gli ET) → Lipidi e glucosio: nessuna variazione significativa tra gli enterotipi Genera associati a MetS <i>Bifidobacterium</i>, <i>Lachnospira</i>, <i>Prevotella</i>, <i>Anaerostipes</i>, <i>Dialister</i> Messaggio chiave <i>La struttura basale del microbiota (enterotipo) modifica la risposta funzionale alle mele. La variabilità inter-individuale osservata negli RCT è in parte microbioma-dipendente.</i>



Evidenza epidemiologica: consumo di mele e outcomes di salute

Studio	Campione	Risultato principale
Nurses' Health Study (Hung et al., 2004)	71.141 donne	↓ 21% rischio T2DM con ≥5 porzioni/sett di mele/pere vs <1 porzione/sett
Iowa Women's Health Study (Mink et al., 2007)	34.489 donne	Procianidine associate a ↓ mortalità cardiovascolare (HR: 0.78)
European EPIC cohort (Zamora-Ros et al.)	>500.000	Elevato apporto di flavonoidi (quercetina da mele) associato a ↓ rischio T2DM
Studio coorte/review (mele/pere) (Bondonno et al., 2017)	18 studi	Consumo abituale di mele associato a ↓ mortalità CV e ictus (European Prospective Investigation; RR per flavonoidi totali 0.80–0.90)

Limite intrinseco: causalità inversa, bias di recall, confounding da pattern dietetico. La mela può essere marker di dieta sana complessiva.



Evidenza sistematica: due review sistematiche recenti a confronto

Del Bo' C, Martini D et al. — Food & Function, 2026. DOI: 10.1039/D5FO05460E

38 studi di intervento

Principali evidenze

- Effetti su glicemia e capacità antiossidante: principalmente in studi a breve termine
- Miglioramento della funzione endoteliale vascolare in interventi acuti
- Apparente miglioramento della composizione del microbiota negli studi a medio-lungo termine
- Conclusione: evidenza non sufficiente per conclusioni definitive; alta eterogeneità

Limite: alta eterogeneità in disegno, popolazioni e prodotti testati; impossibile generalizzare. Studi futuri in soggetti con rischio cardiometabolico.

Kim SJ et al. — Frontiers in Nutrition, 2022;9:766155

Systematic review e meta-analisi di RCT su effetti metabolici e cardiovascolari di mela e derivati (fino al 2021)

Risultati meta-analisi

- ↓ LDL-C (effetto significativo in pool)
- ↓ Colesterolo totale
- ↓ Glicemia a digiuno
- Assenza di effetto su TG e PA nella maggioranza degli studi
- Effetti più consistenti in soggetti con profilo metabolico alterato

Limite: alta eterogeneità ($I^2 > 50\%$); necessità di RCT più lunghi e standardizzati.

Del Bo' 2026 e Kim 2022 convergono: effetti biologicamente plausibili ma di entità ridotta e non generalizzabili. Il consumo di mele resta raccomandabile nell'ambito di una dieta equilibrata.



Sintesi dell'evidenza clinica: cosa sappiamo e cosa manca

Evidenze consolidate

- ✓ Riduzione LDL-C (-0.14 mmol/L) con 2 mele intere/die
- ✓ Miglioramento glicemia a digiuno in IFG borderline
- ✓ Effetto anti-ossidativo e $\downarrow$ stress ossidativo vascolare
- ✓ Modulazione microbiota ($\uparrow$ Bifidobacterium) con frutto intero

Gap e limitazioni

- ✗ Assenza di trial su outcome hard (eventi CV, mortalità) e dati non omogenei
- ✗ Studi brevi (4–12 sett.): effetti a lungo termine sconosciuti
- ✗ Eterogeneità nel disegno sperimentale (es. soggetti, estratti, profilo polifenolico non standardizzato)
- ✗ Campioni ridotti (30–93 soggetti): potenza statistica limitata
- ✗ Dosi spesso sovra-alimentari: difficile trasposizione dietetica



Raccomandazioni pratiche: cosa dice la scienza al clinico e al paziente

1

Preferire il frutto intero con buccia Garantisce la coassunzione di fibra, pectina e polifenoli nella matrice nativa. Lavaggio accurato se non biologico.

2

Quantità: 1–2 mele al giorno Dose associata a benefici metabolici negli studi osservazionali (~150–300 g/die). Non sostituisce la varietà del consumo di frutta.

3

Preferire varietà ricche in polifenoli Renetta e Granny Smith sono superiori a Golden Delicious per contenuto in procianidine e quercetina.

4

Succo ≠ frutto intero Il succo, anche intorbidito, non replica gli effetti del frutto intero su microbiota, sazietà e risposta glicemica.

5

Profilo di sicurezza eccellente Nessuna tossicità documentata alle dosi alimentari. Attenzione alla floridzina in pazienti in terapia con gliflozine (inibitori SGLT2).



Una mela al giorno toglie il medico di turno?



