



Articolo originale

DIETA MEDITERRANEA ED ATTIVITÀ FISICA NELLA MEDICINA PREDITTIVA

MEDITERRANEAN DIET AND PHYSICAL ACTIVITY IN PREDICTIVE MEDICINE

P. ANDREOZZI*, M.L. SUMMA*, G. VISCOGLIOSI*, E. CERRA*, B. MARIGLIANO*, A. SERVELLO°,
E. ETTORRE°, M. CACCIAFFESTA*

*Medicina Predittiva

° Centro UVA

Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, Respiratorie, Nefrologiche, Anestesiologiche e Geriatriche.
"Sapienza" Università di Roma

Riassunto

La medicina predittiva è una nuova branca della medicina che studia il rischio specifico di malattia in una popolazione sana in modo da poter agire preventivamente. Le armi di prevenzione, specialmente nel rischio cardiovascolare sono la dieta mediterranea e l'attività fisica giornaliera. Questa review riassume brevemente gli studi più importanti e gli ultimi sviluppi riguardanti questi argomenti.

Parole chiave

Medicina predittiva, nutrigenomica, dieta mediterranea, attività fisica, rischio cardiovascolare

Abstract

The predictive medicine is a new branch of medicine that assesses the level of risk for a specific disease in the healthy population in order to be able to act preventively. Basic means of prevention, especially in case of cardiovascular risk, are the Mediterranean Diet, and the daily physical activity. This review aims to briefly summarize the most important studies and the latest developments regarding these topics.

Keywords

Predictive medicine, nutrigenomic, Mediterranean Diet, physical activity, cardiovascular risk

Introduzione

È stato ormai ampiamente dimostrato come l'adozione di un corretto stile di vita sia strettamente legata alla riduzione del rischio di incorrere in eventi cardiovascolari maggiori. Seguire un'alimentazione bilanciata e svolgere attività fisica giornaliera è stato, infatti, correlato ad una diminuzione dell'insulino-resistenza, del grasso addominale "a mela", degli indici infiammatori,

dei tumori, delle dislipidemie, del declino cognitivo e della mortalità e ad un ritardo dei processi di senescenza cellulare.

I meccanismi d'azione della Nutrigenetica, cioè delle anomalie geniche che interferiscono sulla metabolizzazione di alcuni cibi (es. favismo, deficit di lattasi, fenechetonuria ecc...), sono da tempo noti. Nell'ultimo periodo, tuttavia, soprattutto in seguito alla pubblicazione dei dati del progetto "Genoma Umano" nel 2001, l'inte-



resse si è rivolto maggiormente verso la nuova branca della Nutrigenomica secondo cui diversi elementi nutritivi sono in grado di modificare l'espressione genica del DNA e, più in generale, il ciclo vitale cellulare (1). La vecchia idea che la Dieta Mediterranea sia ottima per tutti gli individui, di tutte le età e con qualunque patologia, si sta ormai abbandonando a favore di una dieta il più personalizzata possibile sulla base delle informazioni che lo studio del genoma ci permette di avere ma sempre tenendo in considerazione i principi generali della corretta alimentazione.

Le suddette recenti acquisizioni si sommano alla vecchia concezione per cui l'ambiente è un modulatore fondamentale del patrimonio genico. Si spiega, in questo modo, l'importanza dello svolgere attività fisica regolare che consente di perseguire contemporaneamente un miglioramento della condizione fisica e mentale.

Epidemiologia

Non è semplice capire quanti Italiani seguano un regime alimentare bilanciato e fedele alle indicazioni della dieta mediterranea di cui l'Italia è il primo sponsor. A tal proposito alcuni dati significativi sono stati presentati nel 2011 dall'Osservatorio ADI (Associazione Dietetica e Nutrizione Clinica): i risultati hanno mostrato in primo luogo, che 1 italiano su 2 è obeso (15%) o in sovrappeso (29%) e che solo il 56% delle persone effettivamente seguono una dieta sana ed equilibrata, a fronte del 93% degli intervistati che ne riconoscono l'importanza. Il consumo di 5 pasti quotidiani è appannaggio solo del 16% della popolazione, mentre un italiano su 10 consuma pasti veloci tutti i giorni e il 49% delle persone lo fa almeno due volte la settimana. Un italiano su 10 mangia fuori casa tutti i giorni, mentre il 42% delle persone pranza fuori almeno 2 volte la settimana. L'Osservatorio evidenzia anche un rapporto diretto tra la maggior sedentarietà e le abitudini alimentari scorrette: la metà di chi non rispetta la dieta mediterranea dichiara anche di fare poco moto (2).

Dieta Mediterranea: quali novità?

La Dieta Mediterranea segue come principio generale la "scelta" degli alimenti piuttosto che l'introito calorico generale. Ad un uomo adulto

occorrerebbero ogni giorno in media 1600-2300 kcal, a seconda delle esigenze personali, di cui il 55% dovrebbe provenire da carboidrati (cereali, legumi, frutta, verdura, pasta, pane, riso), possibilmente complessi e a basso indice glicemico, il 30% da lipidi (olio, burro, noci, arachidi, grasso animale ecc...) e il 15% da proteine (latte e derivati, carne, pesce, legumi, uova ecc...). I principi più importanti della dieta mediterranea si basano su un maggior consumo di proteine vegetali piuttosto che animali (favorendo la carne "bianca" a quella "rossa"), su una riduzione dei grassi saturi (es. burro) a favore degli insaturi (es. olio di oliva), su un elevato introito di fibre alimentari (frutta e verdura), su una predilezione dei carboidrati complessi su quelli semplici, su un alto consumo di pesce e legumi, su un moderato consumo di alcol e su una riduzione generale della quota calorica globale (Fig. 1).

Negli ultimi tempi tali dati sono stati rivisitati nell'ottica di una Dieta Mediterranea Moderna che tenga conto dell'evoluzione degli stili di vita nei Paesi mediterranei. La nuova piramide alimentare sottolinea l'importanza dell'attività fisica, di un adeguato apporto idrico giornaliero, di un ridotto consumo di carboidrati semplici a favore di quelli integrali a basso indice glicemico e di maggiore attenzione alla frequenza d'assunzione, giornaliera o settimanale, di ogni classe alimentare piuttosto che sulla quantità totale (Fig. 2).

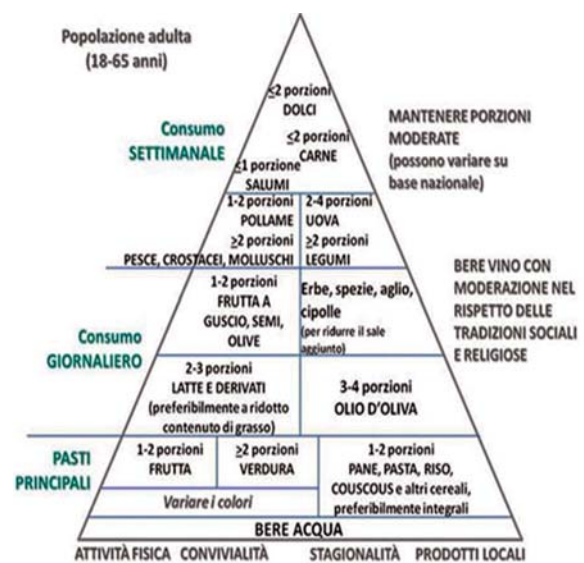


Fig. 1. La nuova piramide alimentare della Dieta Mediterranea



Fig. 2. La vecchia piramide alimentare della Dieta Mediterranea

Dieta mediterranea e rischio cardiovascolare

Il primo studio in cui è stata indagata la correlazione tra eventi CV e stile di vita è stato il famoso "Seven Country Study" svolto in Minnesota da Ancel Keys e collaboratori tra il 1958-1970 in cui vennero esaminati uomini tra 40 e 59 anni provenienti da 7 Paesi differenti (Jugoslavia, Olanda, Giappone, Italia, Grecia, U.S.A, Finlandia). L'intento iniziale era dimostrare che la diversa frequenza di infarti e di ictus tra i differenti Paesi potesse essere collegata ai diversi stili di vita ed, in particolare, alla composizione della dieta. Dall'analisi dei test risultò che nei Paesi, quali Grecia e Italia, più fedeli ad una dieta, specialmente povera di grassi saturi e ricca di grassi insaturi (olio di oliva), vi era una frequenza molto più bassa di coronaropatie e vasculopatie cerebrali rispetto ad altri Paesi come USA e Finlandia (3) (Fig. 3).

Questo primo studio ha spalancato le porte all'importanza dell'alimentazione e del ruolo dei singoli nutrienti che è stata successivamente amplificata e confermata dai molteplici studi che si sono susseguiti dagli anni 80 a oggi.

La Dieta Mediterranea è associata, in generale, ad una riduzione media del rischio cardiovascolare del 30%. La riduzione di tale rischio è, inoltre, tanto maggiore quanto più elevato è il rischio personale di andare incontro ad eventi

cardiovascolari maggiori come dimostrato in uno studio svolto nell'Ospedale Carlos III di Madrid e pubblicato ad Aprile 2013 (5).

Diversi control study hanno evidenziato una correlazione positiva tra la dieta mediterranea e la riduzione del peso corporeo, della pressione arteriosa sistolica e diastolica, della glicemia a digiuno, dell'insulino-resistenza, del colesterolo totale, delle coronaropatie, dell'ossidazione tissutale, degli indici infiammatori e della mortalità per cardiopatia (6,7). Alle precedenti correlazioni segue, naturalmente, quella con la Sindrome Metabolica (SM) considerata la pandemia del mondo Occidentale; si stima, infatti, che in Italia gli adulti affetti siano più di 10 milioni. In uno studio svolto nel 2012 presso il nostro Ambulatorio di Medicina Predittiva del Policlinico Umberto I è stato riscontrato uno stretto legame tra la scarsa aderenza alla Dieta Mediterranea (valutata tramite questionario MDR) e la Sindrome Metabolica, il prediabete e l'aumento degli indici infiammatori (8). Un altro studio italiano di Esposito e collaboratori pubblicato nel 2004, ha mostrato come l'effetto integrato di una serie d' interventi fedeli ai principi generali della Dieta Mediterranea (elevato consumo di pasta e cereali integrali, di verdure e frutta, di frutta secca e di olio di oliva), somministrata in maniera randomizzata a pazienti con SM, contrapposta ad una

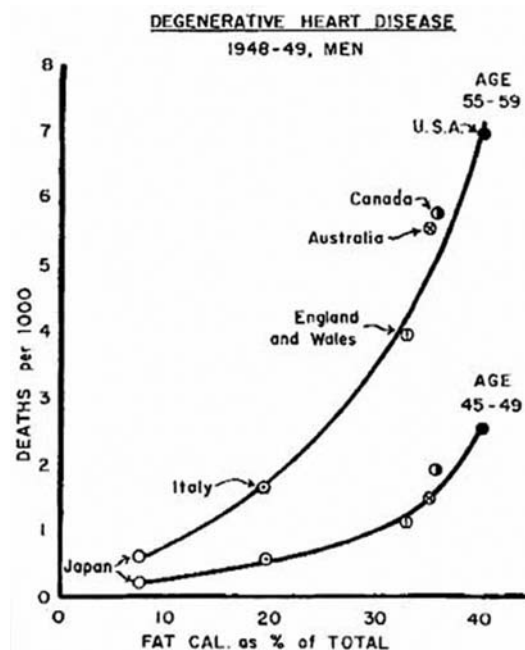


Fig. 3. Risultati Seven Country Study (Keys A et al, 1986)

dieta "prudente", porti, in un'alta percentuale di pazienti, dopo il periodo di osservazione, alla scomparsa della SM (minore peso corporeo, minore insulino-resistenza, minore livelli di PCR e IL-1) in oltre il 50% dei soggetti arruolati, contro il 14% di scomparsa nei pazienti randomizzati alla dieta prudente (9).

L'effetto benefico della dieta mediterranea non si limita unicamente alla riduzione del rischio cardiovascolare agendo sui noti fattori di rischio (dislipidemia, ipertensione, vasculopatia). Volpe e collaboratori a giugno del 2012 hanno portato a termine lo studio "ProSa: pro-salute" dimostrando come una dieta povera di grassi saturi sia correlata, anche, ad un aumento dei livelli ematici della vitamina D e calcio, micronutrienti recentemente associati non solo al metabolismo osseo ma anche cofattori in grado di influenzare lo stato infiammatorio e i livelli di radicali liberi nell'organismo modulando il rischio CV globale (10).

In uno studio svolto nel 2011 da Azzini e collaboratori, una grande aderenza alla Dieta Mediterranea è stata, inoltre, associata, ad un aumento dei livelli ematici di carotenoidi (luteina, zeaxantina, criptoxantina, alfa e beta-carotene), vitamina A e Vitamina E, tutti noti principi antiossidanti e protettori nei confronti delle patologie croniche infiammatorie (11). Recentemente anche il ruolo nutrizionale del cioccolato fondente è stato rivalutato per il suo alto contenuto di flavonoidi, composti polifenolici che mediano le proprietà antiossidanti di diversi cibi tra cui il tè verde, il vino rosso e il cardo mariano. In uno studio condotto da Grassi D. e collaboratori, pubblicato nel settembre 2012, l'assunzione di cioccolato extra-fondente, rispetto al cioccolato bianco (povero di flavonoidi) è stata collegata ad una diminuzione della rigidità endoteliale e dello stress ossidativo, agenti favorevoli lo sviluppo di aterosclerosi vasale e danno d'organo specialmente nei pazienti più predisposti alla disfunzione endoteliale come gli ipertesi e i diabetici (12). Questa capacità di ridurre i livelli di radicali liberi dell'ossigeno, dannosi soprattutto per l'endotelio, sono stati confermati ulteriormente dalla correlazione esistente tra una dieta ricca di acido α -linoleico e di acidi grassi ω -3 a catena lunga, come quella mediterranea, e la riduzione di indici infiammatori quali la proteina C-reattiva (CRP), l'interleuchina 6 (IL-6), l'E-selectina e la molecola d'adesione intracellulare ICAM-1 (13).

La riduzione dell'infiammazione, mediante

una riduzione dello danno ossidativo mediato dai ROS, sembra essere il più importante fattore in grado di modulare la connessione tra dieta ed eventi cardiovascolari. L'aumento dei radicali liberi è stato, infatti, collegato ad aterosclerosi, coronaropatie, vasculopatie, carcinogenesi ed invecchiamento cellulare precoce. In quest'ottica la Dieta Mediterranea potrebbe essere considerata una sorta di "elisir di giovinezza" visto la sua azione protettiva nei confronti della degenerazione cellulare (14-16).

Attività fisica e rischio cardiovascolare

Numerose osservazioni epidemiologiche indicano che i soggetti che svolgono un'attività fisica regolare presentano una minore mortalità, per patologie cardiovascolari e non, rispetto ai soggetti sedentari. In uno studio svolto da Kujala e collaboratori nel 1998 è stata analizzata la differenziale mortalità in coppie di gemelli omozigoti che non seguivano lo stesso livello di attività fisica. Sia la mortalità cardiovascolare sia quella totale sono risultate essere sensibilmente ridotte tra i soggetti fisicamente attivi, confrontati con i rispettivi gemelli con stile di vita più sedentario. I dati più interessanti sono derivati in particolare dallo studio delle donne in cui è stata dimostrata una riduzione del rischio CV addirittura nel 75% nelle gemelle con stile di vita meno sedentario (17) (Fig. 4). Recenti dati hanno confermato a pieno queste osservazioni estendendole anche all'area di prevenzione nei confronti di eventi ischemici cerebrali. Lo studio svolto da Hu e collaboratori

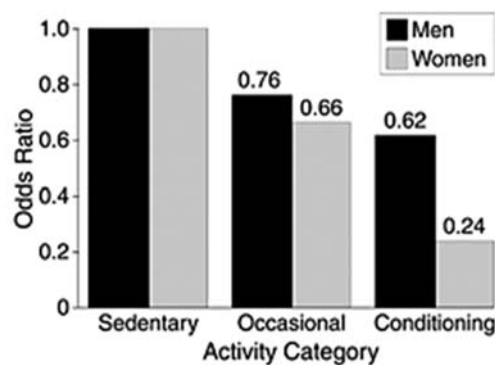


Fig. 4. Rischio di morte in gemelli omozigoti, tra il 1977 e il 1994, correlato al livello di attività fisica svolto (Kujala et al, 1998)

nel 2000 ha persino dimostrato che la differente velocità del passo è in grado di modificare il rischio di eventi cardio e cerebrovascolari maggiori. Le donne che, infatti, dichiaravano di camminare a passo "lento" (velocità inferiore a 3 km/ora) avevano un rischio maggiore di andare incontro ad eventi vascolari di qualunque natura superiore del 25% rispetto le donne che dichiaravano di camminare a passo "svelto" (> 4,5 Km/h) (18). Purtroppo, i dati relativi all'effetto dell'attività fisica in pazienti con SM reperibili in letteratura sono piuttosto scarsi. Nello studio Attica, condotto in Grecia, il livello di attività fisica è risultato inversamente correlato al rischio di sviluppare la SM. Per di più, tra i soggetti affetti, quelli fisicamente attivi dimostravano valori di PCR, della conta dei globuli bianchi, del TNF- α , inferiori al 15-30% rispetto ai soggetti sempre affetti da SM ma fisicamente inattivi o sedentari (19).

I meccanismi biologici attraverso i quali una regolare attività fisica è in grado di influenzare

l'incidenza di patologie cardiovascolari sono in parte note. Innanzitutto, l'attività fisica si associa ad un rilevante aumento dei valori di colesterolemia HDL. Tale aumento, in genere compreso tra il 20 e il 30% ma che può raggiungere livelli anche molto maggiori se si confrontano soggetti molto allenati con soggetti inattivi, riveste una grandissima importanza sul piano della medicina predittiva. L'aumento della colesterolemia HDL nei soggetti che svolgono attività fisica va probabilmente attribuita ad una serie di modificazioni di natura enzimatica, osservate nei soggetti attivi fisicamente il cui significato biologico è di facilitare la disponibilità di substrati energetici (specie di acidi grassi liberi) per il sistema muscolare. L'attività fisica, infatti, attiva l'enzima Lipoprotein Lipasi e lecitina colesterolo aciltrasferasi (LCAT), mentre la lipasi epatica, coinvolta nel catabolismo delle HDL, è inibita. Questo pattern enzimatico tende a ridurre anche la trigliceridemia. Anche alcuni markers infiammatori (IL-1 e IL-6) sembrano essere maggiormente ridotti in soggetti che svolgono attività fisica costante rispetto a quelli sedentari. Tale azione antinfiammatorie dell'attività fisica trova supporto nei dati raccolti dallo studio di Wegge e collaboratori nel 2004 in un campione di donne in post-menopausa. In queste pazienti due settimane di dieta ad elevato tenore di fibre e ipolipidica, associata ad un aumento del livello di attività fisica aerobica, ha indotto un netto e significativo calo degli indici di flogosi e di attivazione endoteliale (PCR, sistema renina-angiotensina-aldosterone, ICAM-1) rispetto ai valori basali, nonostante la massa corporea delle donne studiate non si modificasse (20) (Fig. 5).

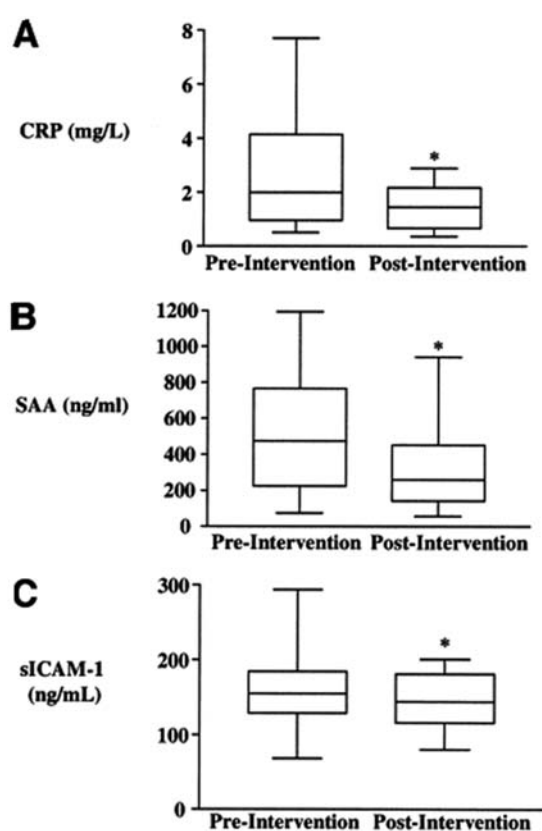


Fig. 5. Modificazioni dei livelli sierici di SAA, PCR e ICAM-1 con l'attività fisica (Wegge et al, 2004)

Conclusioni

Rispettare e seguire i principi della Dieta Mediterranea (assunzione di carboidrati complessi a basso indice glicemico, moderata restrizione lipidica, preferendo gli oli vegetali ai grassi animali, consumo di pesce e carni bianche e moderata assunzione di alcol) combinati, in ogni caso, con una regolare attività fisica di tipo aerobico, costituiscono lo stile di vita più adeguato nel prevenire le patologie cardiovascolari e allontanarne le complicanze.

Il medico, prendendosi carico di un paziente, dovrebbe iniziare la sua terapia agendo, come primo step, sullo stile di vita anche in prospettiva di limitare il ricorso a farmaci, quali gli ipolipemiz-

zanti e gli antipertensivi, o di ridurre le dosi d'uso, qualora il loro impiego fosse irrinunciabile, con evidenti vantaggi di natura sanitaria e sociale.

La Dieta Mediterranea e l'attività fisica rappresentano, dunque, due risorse fondamentali a disposizione del medico, spesso sottovalutate, nell'ambito della prevenzione primaria, secondarie e terziaria delle patologie cardio-vascolari e non.

Bibliografia

1. Watson JD. The human genome project: past, present, and future. *Science*. 1990 Apr 6;248(4951):44-9.
2. 3a Edizione Osservatorio Nestlé - Fondazione ADI sugli stili di vita. Indagine annuale sulle abitudini alimentari degli italiani. 2012. <http://foodcoaching.nestle.it/tama_files/RisultatiOsservatorioADI.pdf>
3. Keys A, Mienotti A, Karvonen MJ, Aravanis K, Blackburn H, Buzina R, Djordjevic BS, Dontas A, Fidanza F, Keys MH, Kromhout D, Nedeljkovic S, Punsar S, Seccareccia F. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am. J. Epidemiol.* (1986) 124 (6): 903-915.
4. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA; PREDIMED Study Investigators. *N Engl J Med*. 2013 Apr 4;368(14):1279-90.
5. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013 Apr 4;368(14):1279-90.
6. Trichopoulos A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, Gnardellis C, Lagiou P, et al. (1995) Diet and overall survival in elderly people. *BMJ* 311: 1457-1460.
7. Trichopoulos A, Orfanos P, Norat T, Bueno-de-Mesquita B, Ocke MC, et al. (2005) Modified Mediterranean diet and survival: EPIC-elderly prospective cohort study. *BMJ* 330: 991.
8. Viscogliosi G, Cipriani E, Liguori ML, Marigliano B, Saliola M, Ettorre E, Andreozzi P. Mediterranean dietary pattern adherence: associations with prediabetes, metabolic syndrome, and related microinflammation. *Metab Syndr Relat Disord*. 2013 Jun;11(3):210-6.
9. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, D'Armiento M, D'Andrea F, Giugliano D. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA*. 2004 Sep 22;292(12)
10. Volpe R, Sotis G, Gavita R, Urbinati S, Valle S, Modena MG. Healthy diet to prevent cardiovascular diseases and osteoporosis: the experience of the 'ProSa' project. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2012 Jun 1;19(2):65-71.
11. Azzini E, Polito A, Fumagalli A, Intorre F, Venneria E, Durazzo A, Zaccaria M, Ciarapica D, Foddai MS, Mauro B, Raguzzini A, Palomba L, Maiani G. Mediterranean Diet Effect: an Italian picture. *Nutr J*. 2011 Nov 16;10:125
12. Grassi D, Desideri G, Necozione S, Ruggieri F, Blumberg JB, Stornello M, Ferri C. Protective effects of flavanol-rich dark chocolate on endothelial function and wave reflection during acute hyperglycemia. *Hypertension*. 2012 Sep;60(3):827-32
13. Fung TT, McCullough ML, Newby PK, Manson JE, Meigs JB, Rifai N, Willett WC, Hu FB. Diet-quality scores and plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2005
14. Rihopoulou A, Vasilopoulou E. Mediterranean diet and longevity. *Br J Nutr* 2000, 84(2):S205-S209.
15. Shahar DR, Grotto I. Mediterranean Diet and Longevity. *Curr Nutr Food Sci* 2006, 2(4):337-342.
16. Pérez-López FR, Chedraui P, Haya J, Cuadros JL: Effects of the Mediterranean diet on longevity and age-related morbid conditions. *Maturitas* 2009, 64:67-79.
17. Kujala UM, Kaprio J, Sarna S, Koskenvuo M. Relationship of leisure-time physical activity and mortality: the Finnish twin cohort. *JAMA*. 1998 Feb 11;279(6):440-4.
18. Hu FB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Rexrode KM, Willett WC, Manson JE. Physical activity and risk of stroke in women. *JAMA*. 2000 Jun 14;283(22):2961-7
19. Panagiotakos DB, Pitsavos CH, Zampelas AD, Chrysohoou CA, Stefanadis CI. Dairy products consumption is associated with decreased levels of inflammatory markers related to cardiovascular disease in apparently healthy adults: the ATTICA study. *J Am Coll Nutr*. 2010 Aug;29(4):357-64
20. Wegge JK, Roberts CK, Ngo TH, Barnard RJ. Effect of diet and exercise intervention on inflammatory and adhesion molecules in postmenopausal women on hormone replacement therapy and at risk for coronary artery disease. *Metabolism*. 2004 Mar;53(3):377-81.

Corrispondenza:
 Dott.ssa Paola Andreozzi
 Medicina Predittiva
 Sapienza Università di Roma
 Tel. +39 06.4453600
 paola.andreozzi@uniroma1.it