

EDITORIALE

DIETA MEDITERRANEA E PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE: UN INTERESSANTE STUDIO DI INTERVENTO CONTROLLATO

Mediterranean Diet and Cardiovascular Prevention: an interesting randomised and controlled trial

ANDREA POLI*Nutrition Foundation of Italy, Milano*

Sono stati recentemente pubblicati i risultati di uno studio controllato e randomizzato ("PrediMed"), realizzato con l'obiettivo di valutare l'efficacia della dieta mediterranea nella prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari (1). Lo studio, di notevole complessità sul piano logistico-organizzativo (ben pochi sono, in ambito nutrizionale, gli studi controllati che si pongono end-points di natura clinica) è stato coronato da un buon successo.

Ricapitoliamo rapidamente gli aspetti principali del protocollo sperimentale di PrediMed. Gli autori hanno randomizzato, in Spagna, circa 7.500 persone, di età compresa tra 55 ed 80 anni (per il 60% donne), ad alto rischio cardiovascolare per la presenza di diabete di tipo 2 o di una costellazione dei classici fattori di rischio, ma senza eventi cardiovascolari nella propria storia clinica (e quindi in prevenzione

primaria), ad uno dei tre seguenti regimi dietetici:

- una dieta mediterranea arricchita con olio d'oliva extravergine;
- una dieta mediterranea arricchita in frutta secca;
- una dieta ipolipidica di controllo.

Alcune caratteristiche delle tre diete sperimentali sono riassunte nella *tabella 1*.

I soggetti randomizzati sono stati seguiti per una media di circa cinque anni; l'endpoint primario dello studio era rappresentato dall'incidenza cumulata di eventi cardiovascolari maggiori fatali e non fatali (infarto miocardico o ictus). La randomizzazione è stata ben condotta, e la distribuzione dei vari fattori di rischio, nonché dei trattamenti farmacologici di carattere preventivo assunti dai soggetti arruolati, sono risultati ben bilanciati e distribuiti in modo omogeneo tra i tre gruppi. Il gruppo di controllo (quello randomizzato a una dieta ipolipidica) ha avuto tuttavia nel tempo un tasso di drop-out sensibilmente più elevato degli altri due gruppi, che ha

Indirizzo per la corrispondenza

Andrea Poli
Nutrition Foundation of Italy
Viale Tunisia, 38 – Milano
poli@nutrition-foundation.it

Tabella I - Principali raccomandazioni dietetiche per i soggetti randomizzati nei tre gruppi di trattamento dello studio PrediMed.

Dieta Mediterranea	
Alimenti raccomandati	Alimenti sconsigliati
Olio di Oliva Extra+vergine* Frutta secca** Frutta e verdura fresche Pesce (specie pesci grassi) e crostacei Soffritto*** Legumi Carni bianche Vino ai pasti (per chi già lo consumava)	Bevande gassate dolci Prodotti da forno commerciali, dolci Grassi da spalmare Carni rosse e salumi
Dieta Ipolipidica	
Alimenti raccomandati	Alimenti sconsigliati
Latte e formaggi a ridotto tenore lipidico Pane, pasta, patate, riso Frutta e verdura fresche Pesce magro e crostacei	Oli vegetali (incluso l'olio di oliva) Prodotti da forno commerciali, dolci Frutta secca e snack fritti Carni rosse e salumi Grassi della carne e delle minestre Pesci grassi, crostacei sott'olio Grassi da spalmare
<small>*Nel gruppo randomizzato all'Olio di Oliva; obiettivo: 50 g al giorno per persona. **Nel gruppo randomizzato alla frutta secca; obiettivo: 30 g al giorno per persona. ***Il soffritto è una salsa di pomodori, cipolle, spesso arricchita con aglio ed altre erbe aromatiche, cotta a fuoco lento in olio di oliva.</small>	

portato a una certa differenza nella durata del periodo medio di follow-up, rendendo tra l'altro difficile il confronto tra i numeri assoluti degli eventi clinici osservati nei tre gruppi.

Consci probabilmente della complessità dell'intervento (e in generale, della difficoltà di modificare in modo duraturo le abitudini alimentari della popolazione), gli autori hanno definito e misurato alcuni marker "oggettivi" di aderenza dei partecipanti agli schemi nutrizionali proposti. Hanno in particolare determinato l'escrezione urinaria dell'idrossi-tirosolo, come indicatore del consumo di olio d'oliva extravergine, e la presenza dell'acido alfa-linolenico nel plasma, come indicatore invece del consumo di frutta secca (le noci sono particolarmente ricche di questo acido grasso omega 3 a 18 atomi di carbonio).

Complessivamente si è osservato un significativo (anche se non particolarmente marcato) adeguamento dei soggetti arruolati alla dieta proposta, documentato da un certo aumento del consumo di legumi e di pesce e da modificazioni, sempre nella direzione attesa, dei markers di aderenza ricordati (idrossitirosolo ed acido alfa-linolenico).

I risultati dell'intervento, come si ricordava in apertura, sono stati interessanti. In ambedue i gruppi di intervento (e cioè sia in quello randomizzato alla dieta arricchita con olio d'oliva extravergine - ne veniva fornito un litro a settimana per famiglia, per un aumento di consumo di circa 15 g/die per persona - e sia in quello randomizzato all'aumento del consumo di frutta secca - in media circa 20 g/die) si è osservata una riduzione del 30% circa dell'incidenza dell'end-point primario,

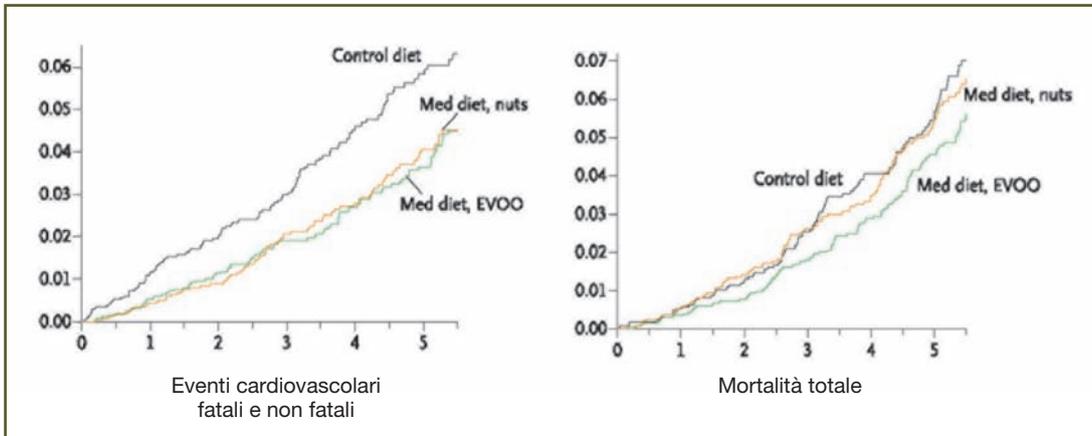


Figura 1 - Eventi cardiovascolari fatali e non fatali (a sinistra) e mortalità per qualunque causa (a destra) nei tre gruppi di trattamento dello studio PrediMed.

significativa sul piano statistico (*Figura 1*); la mortalità per qualunque causa (un end-point secondario dello studio) si è ridotta in misura quantitativamente maggiore nel gruppo in trattamento con l'olio d'oliva extravergine, ma in questo caso in nessuno dei due gruppi di intervento è stata raggiunta la significatività statistica del vantaggio.

Si tratta di effetti preventivi di evidente rilevanza pratica: ridurre di un terzo gli eventi vascolari mediante un intervento di carattere dietetico rappresenta infatti, intuitivamente, un risultato di grande importanza, in grado di incidere sia sulla salute della popolazione, e sia sul peso (sociale ed economico) che le malattie cardiovascolari comportano per il nostro sistema sanitario.

Lo studio PrediMed completa in qualche modo i dati a suo tempo raccolti da De Lorgeril e coll. nello studio di Lione (2), nel quale, come si ricorderà, un risultato analogo (anche se quantitativamente più ampio) fu ottenuto in un piccolo campione di soggetti in prevenzione secondaria.

Ad un'analisi più dettagliata, tuttavia, PrediMed mostra alcune debolezze metodologiche, che rendono necessaria una

certa cautela nell'interpretazione dei risultati ottenuti.

L'esecuzione di uno studio sulla dieta mediterranea in un Paese - come la Spagna - con una radicata tradizione mediterranea, un'elevata produzione e un'elevata propensione al consumo dell'olio d'oliva extravergine, indebolisce innanzitutto il modello sperimentale adottato, perché è ragionevole immaginare che la dieta "pre-trial" fosse genericamente "mediterranea" per la maggior parte dei soggetti di tutti e tre i gruppi. Lo documenta il fatto, per esempio, che al quesito "usi preferenzialmente l'olio d'oliva per cucinare o per condire" abbia risposto positivamente più del 90% dei soggetti di tutti e tre i gruppi sperimentali, sia prima sia durante lo studio.

Sorprende quindi non poco il fatto che la biforcazione delle curve di incidenza degli eventi, tra i due gruppi di intervento e il gruppo di controllo, sia molto rapida (*Figura 1*): quasi come se il passaggio alla dieta ipolipidica seguita dal gruppo di controllo stesso "dissipasse" immediatamente il vantaggio associato a uno schema dietetico mediterraneo mantenuto - ragionevolmente - per tutta la vita.

Non facilmente comprensibile poi è il

fatto che il vantaggio dell'intervento si sia osservato soprattutto sull'incidenza dell'ictus, e non su quella di infarto. L'ictus correla notoriamente più con i valori pressori che con il profilo lipidico, e la dieta mediterranea non è certamente caratterizzata da un basso tenore di sale (che rappresenta il principale determinante alimentare della pressione arteriosa): l'effetto osservato non è quindi facilmente spiegabile. È tuttavia possibile che alcuni composti tipici della dieta mediterranea possiedano un effetto antiaggregante (alcuni composti presenti nell'olio di oliva extravergine sono accreditati di un simile effetto) (3), che potrebbe contribuire a spiegare la riduzione osservata.

Quando si valutino poi le differenze tra i tre schemi dietetici proposti, si osserva come il loro grado di "mediterraneità" sia quantomeno variabile.

Il consumo di pesce, nella dieta mediterranea tradizionale, era per esempio modesto (già a poca distanza dalla costa il consumo diventava di fatto trascurabile, ed era in larga parte rappresentato da pesce conservato sotto sale: con implicazioni salutistiche non necessariamente favorevoli); ma lo schema dietetico proposto dai ricercatori di PrediMed nei bracci a dieta mediterranea (*Tabella 1*) insisteva su un consumo maggiore di pesce grasso: introducendo così un elemento di riconosciuta efficacia, ma in realtà distante dal modello mediterraneo classico. Curiosamente, inoltre, gli schemi proposti come mediterranei non prevedevano raccomandazioni specifiche sui carboidrati, mentre un'indicazione a consumare almeno tre porzioni al giorno di pane, patate, pasta e riso era prevista per i soggetti del gruppo di controllo.

L'indicazione a limitare il consumo di pasticceria industriale, dolci e prodotti da forno era decisamente "più stringente" nel gruppo a dieta ipolipidica (dove l'obiettivo

era un consumo di non più di 1 porzione settimanale) che in quelli "mediterranei" (dove l'obiettivo era invece il consumo di non più di 3 porzioni). Le indicazioni a consumare frutta o verdura (5 porzioni complessive al giorno), ancora, erano identiche nei gruppi "mediterraneo" o "ipolipidico".

In estrema sintesi, come puntualizza peraltro in maniera precisa l'editoriale di accompagnamento pubblicato nello stesso fascicolo della rivista (4), non si capisce bene "quale" dieta mediterranea sia stata testata, e se la dieta testata sia, in realtà, una dieta mediterranea in senso stretto. La difficoltà nel categorizzare questo modello dietetico, e le differenze talvolta importanti che si osservano tra le abitudini alimentari dei vari Paesi adagiati sulle coste del Mediterraneo stesso, rendono il problema non banale, e non privo di rilevanza pratica.

Anche perché i due modelli dello studio spagnolo che escono vincenti (quello arricchito, lo ripetiamo, in olio d'oliva extravergine, e quello arricchito in frutta secca) hanno caratteristiche che meritano qualche ulteriore riflessione.

Se si considera per esempio l'apporto dei vari acidi grassi, che è risultato il principale elemento di differenza tra l'alimentazione dei tre gruppi sperimentali durante lo studio, si osserva che il piccolo aumento del consumo di monoinsaturi osservato al gruppo che ha consumato l'olio d'oliva ha svolto nello studio un effetto protettivo sugli eventi cardiovascolari indistinguibile da quanto osservato nel gruppo randomizzato al consumo di frutta secca, che peraltro ha indotto modificazioni decisamente diverse del consumo degli acidi grassi (con un incremento, in questo caso, del consumo di acido linoleico e di acido alfa-linolenico, ed una moderata riduzione dell'apporto di saturi).

Tradotto in pratica, PrediMed supporterebbe quindi con i suoi risultati le indicazioni (riviste anche dall'American Heart Association alcuni anni addietro) (5), che suggeriscono di affiancare al consumo di olio di oliva extravergine anche oli ad alto tenore di polinsaturi, sia della serie omega 3 e sia della serie omega 6.

I risultati di PrediMed, in conclusione, confermano (con le cautele prima espresse) che una dieta arricchita in monoinsaturi o in polinsaturi, da olio di oliva extravergine o da frutta, con un elevato apporto di pesci "grassi" e di legumi, ma non di carboidrati complessi, svolge un effetto di prevenzione primaria degli eventi cardiovascolari superiore a quello di una dieta ipolipidica classica, con un minore contenuto di pesce e più ricca di prodotti "dairy" a basso tenore lipidico.

La dieta arricchita in olio di oliva extravergine sembra conferire (pur non raggiungendo una formale significatività statistica) un maggiore effetto protettivo sulla mortalità per qualunque causa.

Al di là delle incertezze sulla reale mediterraneità di questo modello, si tratta di informazioni preziose, di cui fare tesoro, per cercare di orientare in senso preventivo i consumi alimentari della popolazione generale.

Bibliografia

1. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F et al., for PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013; 368: 1279-90.
2. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99: 779-85.
3. González-Correa JA, Navas MD, Muñoz-Marín J, Trujillo M, Fernández-Bolaños J, de la Cruz JP. Effects of hydroxytyrosol and hydroxytyrosol acetate administration to rats on platelet function compared to acetylsalicylic acid. *J Agric Food Chem.* 2008; 56:7872-6.
4. Appel LJ, Van Horn L. Did the PREDIMED trial test a Mediterranean diet? *N Engl J Med.* 2013; 368: 1353-4.
5. Harris WS, Mozaffarian D, Rimm E, Kris-Etherton P, Rudel LL, Appel LJ, Engler MM, Engler MB, Sacks F. Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2009; 119: 902-7.