

**NUTRIZIONE**

# EFFETTI PLEIOTROPICI DELLA DIETA MEDITERRANEA SULL'ATEROSCLEROSI

## Pleiotropic effects of the Mediterranean Diet on atherosclerosis

**ELISA MAZZA<sup>1,2</sup>, TIZIANA MONTALCINI<sup>1,2</sup>, ARTURO PUJIA<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup>U.O.C. Nutrizione Clinica, A.O.U. "Dulbecco", Catanzaro;

<sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Catanzaro;

<sup>3</sup>Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Catanzaro

### SUMMARY

Social and technological progress has transformed dietary habits and lifestyles of populations over centuries, influencing health and life expectancy. This shift has been accompanied by an increase in non-communicable diseases (NCDs), such as cardiovascular diseases (CVDs), diabetes, and cancer. Among these, atherosclerosis (AS) stands out as a major cause of CVDs, with significant implications for public health. The Mediterranean lifestyle (MedStyle) has emerged as a healthy paradigm, characterized by the Mediterranean diet (MedDiet) rich in whole grains, fruits, vegetables, legumes, extra virgin olive oil, and fish, with low consumption of meat and alcohol. MedDiet, due to its pleiotropic effects, has been associated with numerous health benefits, including reduced risk of CVDs and overall better health. Clinical and observational studies have demonstrated that MedStyle can improve endothelial function, reduce inflammation, modulate lipid metabolism, and positively influence gut microbiota. The positive effects of MedStyle on AS have been demonstrated in various studies, highlighting reductions in arterial plaque size and slower AS progression. Adopting MedStyle can be a crucial strategy in AS and CVDs prevention and treatment, offering a sustainable and accessible approach to improving health and reducing the burden of NCDs globally. However, promoting MedStyle requires collective commitment and educational interventions to encourage healthier dietary choices in the population.

**Keyword:** *Mediterranean diet, pleiotropic effects, inflammation, atherosclerosis, healthy aging.*

### Introduzione

L'evoluzione del panorama mondiale nei secoli scorsi ha determinato adattamenti significativi nella vita e nelle abitudini delle popolazio-

ni, influenzate dai contesti geografici e dalle epoche storiche. Questi cambiamenti si sono manifestati parallelamente al progresso in svolti settori e all'innovazione, ridefinendo la distribuzione demografica globale e i paradigmi

*Indirizzi per la corrispondenza*

Elisa Mazza: [elisamazza@inwind.it](mailto:elisamazza@inwind.it)

Tiziana Montalcini: [tmontalcini@unicz.it](mailto:tmontalcini@unicz.it)

della medicina nel corso del tempo. In questo contesto, la diffusione sempre più ampia dei concetti fondamentali riguardanti la prevenzione delle malattie ha contribuito all'aumento della popolazione anziana e all'incremento dell'età media a livello mondiale (1). Secondo il rapporto Global Health and Aging, è previsto un incremento significativo nel numero di individui di oltre 60 anni, che si stima aumenteranno di quattro volte nel giro di quaranta anni, passando da 524 milioni nel 2010 a quasi 2,1 miliardi nel 2050, con la maggioranza di essi residenti nei paesi in via di sviluppo (2). Tuttavia, l'aumento dell'aspettativa di vita non coincide con un miglioramento della qualità della vita nella popolazione generale (3). L'aumento di patologie croniche non trasmissibili (NCDs) contribuisce a ridurre la qualità della salute degli individui (4-7). Inoltre l'infiammazione, che contribuisce al processo di invecchiamento, aumenta la suscettibilità alle malattie. Questa, infatti, rappresenta uno dei principali fattori di rischio nello sviluppo di NCDs, che comportano considerevoli costi in termini di diagnosi e trattamento, quali le malattie cardiovascolari (CVD), il diabete di tipo 2 e il cancro (8).

L'aterosclerosi (AS) è la causa più comune di malattia coronarica e CVD (9). Le CVD sono responsabili di circa 17,3 milioni di decessi a livello globale ogni anno (4). L'endotelio costituisce un organo complesso e dinamico con molteplici funzioni, che regola l'omeostasi vascolare tramite interazioni tra le cellule endoteliali e i vasi (10). La disfunzione endoteliale è definita come un'alterazione nella fisiologia dell'endotelio, caratterizzata da un disequilibrio nella bio-disponibilità di molecole attive di origine endoteliale, come l'Ossido Nitrico (ON). Tale condizione predispone l'endotelio all'infiammazione, alla vasocostrizione, all'aumento della permeabilità vascolare e favorisce l'aggregazione piastrinica, la trombosi e l'arteriosclerosi (11, 12). La disfunzione endoteliale svolge un ruolo cruciale nelle fasi iniziali e avanzate dell'AS, influenzando la progressione della

placca e il manifestarsi di complicanze aterosclerotiche (10-12). L'AS è caratterizzata dall'accumulo di lipidi e dalla conseguente risposta infiammatoria nelle arterie di grosso calibro (9). Le evidenze scientifiche mostrano che l'infiammazione cronica di basso grado e i danni redox costituiscono il perno patologico molecolare dell'AS (8, 11, 12). I fattori di rischio associati a AS includono fattori metabolici, predisposizione genetica, influenze ambientali e abitudini comportamentali (8, 12, 13). Nella fase iniziale dell'AS, diversi fattori quali l'iperglicemia, l'ipertensione e il fumo contribuiscono alla compromissione della stretta connessione tra le cellule endoteliali (CE), portando all'accumulo di colesterolo a bassa densità lipoproteica (LDL-C) all'interno dei vasi sanguigni e alla sua assimilazione da parte delle cellule endoteliali, con conseguente danneggiamento della parete vascolare (4, 9). Le precise cause e i fattori di rischio dell'AS rimangono ancora sconosciuti; tuttavia, determinate condizioni, caratteristiche o abitudini possono aumentare la probabilità di sviluppare l'AS (14, 15). La maggior parte dei fattori di rischio, quali il colesterolo totale e LDL-C elevato, bassi livelli di lipoproteine ad alta densità (HDL) nel sangue, ipertensione, fumo di sigaretta, diabete mellito, obesità e uno stile di vita sedentario, sono controllabili e possono ritardare o prevenire l'insorgenza dell'AS (14, 16). Perseguire abitudini alimentari salutari e migliorare lo stile di vita, costituiscono una strategia efficace nella prevenzione delle NCDs (1, 13, 17). Lo stile di vita mediterraneo (MedStyle) ha recentemente attratto considerevole attenzione come modello di vita e alimentazione salutare.

### *La Dieta Mediterranea*

La nutrizione e lo stile di vita, tramite il consumo di alimenti specifici e l'esercizio fisico, concorrono a prevenire e a ritardare lo sviluppo di NCDs. MedStyle ha dimostrato di esercitare un effetto protettivo contro i fattori di rischio delle malattie legate all'invecchiamento

in numerosi studi scientifici (18-25). La Dieta Mediterranea (MedDiet) è oggetto di crescente interesse scientifico quale paradigma di alimentazione salutare. La MedDiet si fonda principalmente sull'assunzione di alimenti e bevande tradizionali, spesso preparati in casa e a km 0, tipici dei paesi che si affacciano sul Mar Mediterraneo (26). Negli ultimi decenni, MedStyle è stato promosso a livello globale come il modello alimentare più salutare, caratterizzato da un elevato consumo di cereali integrali, frutta, verdura, legumi e olio extravergine d'oliva, con un moderato consumo di latticini e alcol e un basso consumo di carne. Queste abitudini alimentari hanno dimostrato di possedere proprietà protettive grazie all'alto contenuto di acidi grassi monoinsaturi (MUFAs) e polifenoli presenti nell'olio d'oliva, agli acidi grassi polinsaturi (PUFAs) dei pesci e agli antiossidanti presenti in frutta, verdura, legumi e vino, elementi direttamente correlati alla riduzione del rischio di sviluppo di patologie croniche, come CVD e al sostegno di un invecchiamento sano (27). Anche se singoli componenti della MedDiet, come le noci, il pesce, l'olio extravergine d'oliva e le verdure (16), possono contribuire a determinati effetti benefici della dieta, riteniamo che i suoi principali vantaggi risiedano nella combinazione della vasta e complessa varietà di nutrienti e molecole che la compongono. MedStyle, grazie alle sue importanti frazioni fenoliche e alle molecole antiossidanti, antinfiammatorie e antiaterogene presenti, insieme alla combinazione di alimenti salutarissimi, alle erbe aromatiche e alle spezie che lo caratterizzano (28), possiede un effetto pleiotropico che influisce positivamente su diverse funzioni biologiche. Ciò favorisce un effetto benefico nella prevenzione e nella cura di molte condizioni cliniche, inclusi i disturbi cardiovascolari e AS.

#### *Dieta Mediterranea e Aterosclerosi*

Diverse evidenze scientifiche dimostrano che MedStyle apporti i suoi benefici regolando vari meccanismi chiave dell'AS, tra cui la di-

sfunzione endoteliale (11, 14, 15, 17). La sua influenza su molti fattori di rischio cardiovascolare e sull'infiammazione, così come il suo effetto dimostrato nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari nella prevenzione primaria sono ormai consolidati (17, 24) con Studi controllati randomizzati (RCT) come lo studio *Prevenición con Dieta Mediterránea (PREDIMED)* in Spagna (17) e il *LyonDiet Heart Study* (14) sono pietre miliari nel dimostrare il concetto che MedStyle è un mezzo efficace per prevenire le CVD. Sono stati identificati diversi meccanismi sottostanti agli effetti benefici di MedStyle sulla salute, che vanno dalla modulazione del microbiota alla funzione dell'HDL, alla riduzione dell'LDL colesterolo (14-16). Il Comitato Scientifico dell'American Heart Association ha attestato che MedStyle presenta notevoli effetti sulle malattie cardiovascolari (15). Le proprietà benefiche dei MedStyle sono principalmente attribuite all'interazione additiva o sinergica dei suoi vari costituenti. Alcuni componenti sono stati individuati in grado di compiere azioni specifiche sul sistema cardiovascolare, come gli acidi grassi oleico ( $\omega$ -9) e  $\alpha$ -linolenico ( $\omega$ -3), gli antiossidanti e i polifenoli, i quali hanno dimostrato di influenzare in particolare la pressione sanguigna, l'attività di coagulazione e le funzioni endoteliali (13-17).

Studi osservazionali e interventistici hanno dimostrato gli effetti positivi di MedStyle sul AS. Un RCT, condotto nel 2006, ha confrontato gli effetti a breve termine di MedDiet con integrazione di olio d'oliva o noci, rispetto a una dieta povera di grassi, su indicatori intermedi di rischio, in 772 soggetti (età 55-80 anni) ad alto rischio cardiovascolare (26). I risultati indicano che MedDiet ha migliorato i livelli di glucosio (rispettivamente di -0,39 mmol/L e -0,30 mmol/L), pressione sanguigna (rispettivamente di -5,9 mm Hg e -7,1 mm Hg per la pressione sistolica), profilo lipidico e livelli di infiammazione, in particolare della proteina C-reattiva (riduzione di 0,54 mg/L rispetto alla dieta povera di grassi) (26). Entrambi i patterns dietetici

MedDiet hanno mostrato un miglioramento significativo rispetto alla dieta povera di grassi, suggerendo un beneficio nel ridurre i fattori di rischio cardiovascolare. Nel 2010 è stato condotto un RCT della durata di 2 anni, che prevedeva di valutare gli effetti di intervento dietetico sull'AS carotidea (29). I partecipanti sono stati randomizzati in tre gruppi: dieta povera di grassi, MedDiet o dieta povera di carboidrati. È stata osservata una riduzione significativa delle dimensioni della placca carotidea nel gruppo MedDiet (29). Inoltre, l'adesione a lungotermini

a MedStyle risulta efficace nel ridurre in modo significativo la progressione dell'AS, rispetto a una dieta a basso contenuto di grassi (25). Questo si riflette nella diminuzione dello spessore medio-intimale comune (IMT) della carotide e della placca carotidea (25). Questi dati confermano i risultati ottenuti già in uno studio effettuato nel 2011, nel quale è emerso che MedStyle è fortemente associato a un miglioramento dell'IMT carotideo nelle persone ad alto rischio di AS con un IMT di  $\geq 0,9$  mm al basale (30). In un recente RCT di lungo termi-

**Tabella I - Effetti pleiotropici di MedDiet.**

Effetti pleiotropici della Dieta Mediterranea	Meccanismi d'azione	Riferimenti bibliografici
Riduzione del rischio di malattie cardiovascolari (CVD)	Modulazione del profilo lipidico attraverso l'aumento del colesterolo HDL e la riduzione dei livelli di colesterolo LDL. Riduzione dell'infiammazione mediante l'inibizione di IL-6 e TNF- $\alpha$	(7, 14, 15, 17, 24)
Miglioramento della funzione endoteliale	Riduzione dello stress ossidativo tramite l'aumento dell'attività del eNOS. Inibizione dell'adesione cellulare attraverso la riduzione dell'espressione di molecole di adesione come l'ICAM-1 e il VCAM-1	(21-24, 33)
Riduzione dei livelli di colesterolo totale e LDL-C	Modulazione del metabolismo lipidico mediante l'inibizione della sintesi epatica del colesterolo e l'aumento dell'efflusso di colesterolo	(24, 35)
Potenziamento della funzione dell'HDL	Incremento dell'attività paraoxonasi-1, enzima antiossidante associato alla protezione dell'HDL dalle modificazioni ossidative. Miglioramento della capacità di vasodilatazione mediante la promozione dell'efflusso di NO dal tessuto endoteliale	(18)
Riduzione dell'infiammazione e dei segnali infiammatori	Inibizione della secrezione di citochine infiammatorie come IL-6, TNF- $\alpha$ e IL-1 $\beta$ , tramite la modulazione delle vie di segnalazione infiammatoria come NF- $\kappa$ B	(38-40, 46)
Effetto antiossidante e protezione dai danni ossidativi	Neutralizzazione dei radicali liberi attraverso l'aumento dell'assunzione di antiossidanti come vitamina C, vitamina E e polifenoli. Protezione dai danni ossidativi delle cellule mediante l'attivazione di vie di difesa antiossidante come la via Nrf2	(41, 42, 44, 45, 47)
Modulazione del microbiota intestinale	Riduzione della produzione di TMAO, metabolita associato al rischio cardiovascolare. Promozione della diversità microbica attraverso l'apporto di fibra e composti bioattivi	(49-51)
Riduzione del rischio di aterosclerosi (AS)	Riduzione dell'accumulo di placca aterosclerotica attraverso l'inibizione dell'adesione delle lipoproteine LDL alla parete endoteliale. Miglioramento dello IMT carotideo	(29, 25, 30)
Benefici sulla lunghezza dei telomeri e invecchiamento sano	Protezione dai danni del DNA e dallo stress ossidativo attraverso l'aumento dell'attività telomerasica e la riduzione dell'infiammazione cronica	(32)

eNOS, ossido nitrico sintetasi; IL-6, interleuchina 6; TNF- $\alpha$ , fattore di necrosi tumorale; NO, Ossido Nitrico; IL-1 $\beta$ , interleuchina-1 $\beta$ ; TMAO, trimetilammina-N-ossido; IMT, spessore mediale intima.

ne, della durata di 7 anni, pazienti con età dai 20 ai 75 anni con malattia coronarica confermata, sono stati assegnati in modo casuale a ricevere MedDiet o un intervento dietetico a basso contenuto di grassi (7). I risultati hanno mostrato l'efficacia di MedDiet rispetto alla dieta a basso contenuto di grassi nel ridurre gli eventi cardiovascolari primari, specialmente in termini di prevenzione secondaria (7). Inoltre, MedDiet ha prodotto risultati simili anche nel breve periodo, infatti MedDiet, combinata con un intervento sullo stile di vita, per 12 mesi, è stata efficace nel migliorare l'obesità, riducendo inoltre significativamente alcuni fattori di rischio CV, come i livelli di glucosio a digiuno e la circonferenza della vita in pazienti obesi ( $p < 0,002$ ) (31). La recente metanalisi di Giorgio et al. (6), ha analizzato i dati provenienti da 40 RCT. I dati mostrano che MedDiet è più efficace nella prevenzione delle CVD rispetto ad altri sei patterns dietetici. Inoltre, MedDiet si è dimostrata superiore nel ridurre le morti per tutte le cause e per CVD, gli ictus e gli infarti miocardici non fatali (6). Inoltre MedStyle ha dimostrato numerosi benefici per la salute e la longevità. Ad esempio, per esaminare la relazione tra MedStyle e la lunghezza dei telomeri (un biomarcatore dell'invecchiamento), è stato progettato uno studio, dimostrando che seguire MedStyle è associato a telomeri più lunghi, indicando i potenziali benefici un invecchiamento lungo ed in salute (32). In *tabella 1* sono riassunti gli effetti pleiotropici della MedDiet.

#### *Meccanismi sottostanti*

*Funzione endoteliale e profilo lipidico.* Le cellule endoteliali rivestono un ruolo essenziale nella percezione dei segnali ambientali e vascolari, e svolgono un ruolo cruciale nella progressione dell'aterosclerosi (5). Inoltre, le cellule endoteliali contribuiscono alla comprensione dei meccanismi attraverso i quali i modelli dietetici influenzano positivamente lo sviluppo dell'aterosclerosi (5). Uno studio condotto su soggetti affetti da ipercolesterolemia, che ha

comparato MedDiet a una dieta povera di grassi, ha dimostrato gli effetti di MedDiet sull'incremento della dilatazione mediata dal flusso, con conseguente miglioramento della funzionalità endoteliale (24). Inoltre, MedDiet ha determinato una riduzione statisticamente significativa dei livelli plasmatici di colesterolo totale, LDL-C, apolipoproteina B (Apo-B) e P-selectina, rispetto al gruppo di confronto (24). Uno studio *in vitro* ha analizzato l'effetto di MedDiet sulle cellule endoteliali umane dell'ombelico (HUVECs), rilevando interessanti risultati (23). Le HUVECs coltivate con siero proveniente da pazienti trattati con MedDiet per quattro settimane hanno mostrato una riduzione delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) e un aumento della lunghezza dei telomeri, suggerendo un potenziale miglioramento della funzione endoteliale (23). Inoltre, le HUVECs esposte a LDL ossidate (ox-LDL) e isolate da individui nel gruppo di intervento con MedDiet, hanno manifestato una minore espressione di molecole di adesione vascolare, come la VCAM-1 e l'E-selectina, rispetto al gruppo con dieta ricca di grassi saturi (22). Questi risultati indicano un'azione protettiva di MedDiet sulle cellule endoteliali e sulle vie infiammatorie associate all'AS. Inoltre, l'integrazione dietetica con olio d'oliva, componente principale di MedDiet, ha ulteriormente migliorato la funzione endoteliale vascolare, riducendo l'espressione delle molecole di adesione VCAM-1 e ICAM-1, suggerendo un potenziale beneficio cardioprotettivo dell'olio d'oliva (21, 33). Come precedentemente menzionato, il colesterolo LDL plasmatico, insieme all'apolipoproteina B e le lipoproteine ricche di trigliceridi, rappresentano importanti fattori determinanti dell'AS, e i loro livelli possono essere ridotti tramite interventi dietetici. Nonostante il colesterolo LDL sia generalmente considerato nocivo, è importante sottolineare che non tutto il colesterolo LDL è dannoso allo stesso modo: esso si presenta in varie dimensioni, da particelle piccole e dense, denominate LDL di tipo B, a particelle

grandi e sferiche. Le LDL di tipo B risultano le più aterogene, mentre l'LDL di dimensioni maggiori e più sferiche risulta meno pericoloso (34). Alcuni studi hanno dimostrato che la presenza di particelle LDL di tipo B è correlata a un eccesso di carboidrati nella dieta (20). Inoltre, è stato osservato che un'alimentazione ad alto contenuto di grassi può convertire il colesterolo LDL di tipo B o in una forma più grande e meno densa (19). In un RCT, che valutava gli effetti di MedDiet e di simvastatina, sono stati reclutati 120 soggetti non trattati, affetti da ipercolesterolemia, sia singolarmente che in combinazione (35). Dopo 12 settimane di trattamento sia separatamente che in combinazione, è emerso che l'aggiunta di grassi omega-3 nella MedDiet ha notevolmente potenziato l'effetto riducente del colesterolo ematico da parte della simvastatina (35). MedDiet quindi, può non solo migliorare il metabolismo lipidico in modo autonomo ma anche in combinazione con i farmaci. L'HDL svolge un ruolo cruciale nella protezione del cuore; la sua funzione biologica aiuta a ridurre il rischio di accumulo di colesterolo e la formazione di placche nelle arterie, prevenendo così le malattie cardiovascolari. È stato osservato che MedDiet è in grado di potenziare e accelerare diverse funzioni dell'HDL, come esterificare il colesterolo, migliorare l'attività dell'enzima paraossanasi-1 arilesterasi e aumentare la capacità di vasodilatazione (18).

#### *Sistema immunitario e infiammazione*

Le cellule del sistema immunitario svolgono un ruolo fondamentale nell'aterosclerosi. Le cellule T, i macrofagi e i mastociti infiltrano le lesioni aterosclerotiche (36) e numerose cellule del sistema immunitario mostrano segni di attivazione secernendo citochine infiammatorie, quali IL-1 $\beta$  e IL-6 (37). È stato dimostrato che nei soggetti affetti da sindrome metabolica, l'adozione di MedDiet ha migliorato la funzione dei vasi sanguigni e ha ridotto i segnali infiammatori nell'organismo (38). Il gruppo di sog-

getti che per due anni ha incrementato il consumo di alimenti ricchi in grassi monoinsaturi e polinsaturi, così come di fibre, ha migliorato significativamente i livelli ematici di CRP, IL-6, IL-7 e IL-18 (P=0,01, P=0,04, P=0,04 e P=0,03 rispettivamente), rispetto al gruppo di controllo (38). Altri studiosi hanno suggerito che l'intervento con la MedStyle potrebbe influenzare i livelli di fattori infiammatori, riducendo i livelli ematici di NF-kB, IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$  (39, 40). Questi risultati suggeriscono che la riduzione dell'infiammazione rappresenta un meccanismo chiave che connette MedStyle a un ridotto rischio di CVD.

#### *Effetto antiossidante*

È stato dimostrato che MedDiet è ricca di componenti antiossidanti come la vitamina E, il  $\beta$ -carotene, la vitamina C, il selenio, i flavonoidi e i polifenoli (41). L'aderenza a MedDiet è stata correlata al miglioramento dei livelli sierici dei parametri antiossidanti. I risultati di uno studio caso-controllo di ampie dimensioni, chiamato INTERHEART, hanno rivelato l'effetto benefico degli antiossidanti alimentari sulla malattia coronarica (42). Infatti, un'assunzione insufficiente di antiossidanti potrebbe aumentare il rischio di formazione di placche aterosclerotiche a causa di alterazioni dell'ossidazione delle lipoproteine (43). I partecipanti ad un recente RTC, che hanno adottato un regime alimentare ispirato a MedDiet, integrata con olio extravergine di oliva, hanno mostrato una notevole diminuzione dei livelli di marcatori infiammatori e di LDL ossidate (44). Un ruolo importante è anche rivestito da due composti presenti in MedDiet, l'oleuropeina e l'idrossitirosolo. È stata dimostrata la loro capacità di ridurre l'adesione delle cellule monocitoidi e l'attivazione dell'endotelio vascolare (44, 45). Questi effetti sono attribuiti alle loro azioni antiossidanti e anti-infiammatorie. In particolare, l'oleuropeina e l'idrossitirosolo contrastano lo stress ossidativo e riducono l'infiammazione, contribuendo così a prevenire lo sviluppo e la progressio-

ne di AS, e di conseguenza di CVD (44, 45). Infine, nel contesto dello studio trasversale DIMENU, è emerso che gli adolescenti che seguono più fedelmente MedStyle presentano una riduzione statisticamente significativa nella produzione di citochine pro-infiammatorie (46). I polifenoli presenti in MedDiet mostrano un'attività antiossidante potente, in grado di neutralizzare radicali liberi e specie reattive dell'ossigeno (47). Grazie a questa capacità, i polifenoli aiutano a proteggere le cellule e i tessuti dai danni ossidativi, associati all'AS. La presenza di questi composti in MedStyle può quindi giocare un ruolo importante nel mantenimento della salute vascolare e nella prevenzione delle patologie cardiache.

#### *Microbiota intestinale*

Anche il microbiota intestinale ha dimostrato di avere effetti considerevoli nell'aterosclerosi (48). Diversi studi hanno evidenziato che un adeguato modello alimentare può migliorare l'aterosclerosi intervenendo sulla composizione del microbiota intestinale. In uno studio condotto su 106 partecipanti con obesità, è stato attuato un intervento con MedDiet, dalla durata di 2 anni, rispetto a una dieta a basso contenuto di grassi (49). I risultati hanno evidenziato che i pazienti affetti da gravi patologie metaboliche presentavano una significativa disbiosi rispetto ai pazienti con obesità. Inoltre, dopo il periodo di 2 anni di intervento dietetico, si sono ottenuti miglioramenti nella malattia coronarica e un netto miglioramento della composizione del microbiota intestinale nei pazienti con obesità (49). La ricerca ha identificato il percorso TMA (trimetilammina) – TMAO (ossido di trimetilammina) come un importante punto di intersezione tra dieta, microbiota intestinale e rischio di AS (50). Il TMAO, prodotto da precursori alimentari come fosfatidilcolina, colina e L-carnitina, è coinvolto nello sviluppo dell'AS (50). Attualmente, il meccanismo esatto attraverso il quale il TMAO agisce nell'indurre l'AS non è completamente chiaro, ma si ipotizzano

diverse vie coinvolte. Gli studi hanno dimostrato che MedStyle potrebbe ridurre i livelli di TMAO, probabilmente grazie alla presenza di 3,3-dimetil-1-butanololo (DMB) nell'olio extravergine di oliva (51).

#### **Conclusioni**

MedStyle si conferma come un'importante risorsa nella prevenzione e nel trattamento dell'AS e delle CVD, offrendo una solida base per la promozione della salute e il miglioramento della qualità della vita. I suoi effetti benefici non si limitano alla sola AS ma si estendono a molteplici condizioni cliniche, dimostrando un potenziale pleiotropico nel migliorare la salute e la longevità. L'eterogeneità dei nutrienti e delle molecole presenti nella in MedDiet agisce in sinergia per proteggere la salute vascolare, riducendo l'infiammazione, l'ossidazione e i fattori di rischio cardiovascolare. La MedDiet non solo modula la funzione endoteliale e il profilo lipidico, ma anche rafforza il sistema immunitario, modula il microbiota intestinale e influisce su percorsi metabolici cruciali come il percorso TMA-TMAO. Studi clinici e osservazionali hanno dimostrato ripetutamente l'efficacia della MedDiet nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari e nel migliorare la prognosi nei pazienti con AS e CVD. Inoltre, la MedDiet offre una soluzione sostenibile e accessibile per promuovere la salute cardiovascolare e ridurre il carico delle malattie croniche non trasmissibili (NCDs) a livello globale. La sua adozione può essere incoraggiata attraverso politiche pubbliche e interventi educativi che promuovano una maggiore consapevolezza dei benefici per la salute della dieta mediterranea. Tuttavia, è importante riconoscere che la promozione di MedStyle richiede un impegno collettivo e un cambiamento culturale verso abitudini alimentari più salutari. Gli sforzi devono essere indirizzati verso l'educazione nutrizionale, la disponibilità di alimenti freschi e di alta qualità e la creazione di ambienti che

favoriscano scelte alimentari sane. In conclusione, MedStyle rappresenta non solo un modello alimentare salutare, ma anche un approccio olistico alla promozione della salute cardiovascolare e al benessere complessivo delle

persone. Investire nella diffusione e nell'adozione della MedDiet può contribuire a ridurre il carico delle malattie cardiovascolari e migliorare la qualità della vita delle popolazioni in tutto il mondo.

## RIASSUNTO

Il progresso sociale e tecnologico ha trasformato le abitudini alimentari e lo stile di vita delle popolazioni nel corso dei secoli, influenzando la salute e l'aspettativa di vita. Questo cambiamento è stato accompagnato da un aumento delle malattie croniche non trasmissibili (NCDs), come le malattie cardiovascolari (CVDs), il diabete e il cancro. Tra queste, l'aterosclerosi (AS) rappresenta una delle principali cause di CVDs, con conseguenze significative sulla salute pubblica. Lo stile di vita mediterraneo (MedStyle) è emerso come un modello salutare, caratterizzato dalla dieta mediterranea (MedDiet) ricca di cereali integrali, frutta, verdura, legumi, olio extravergine di oliva e pesce, con un basso consumo di carne e alcol. MedDiet, grazie al suo effetto pleiotropico, è stata associata a numerosi benefici per la salute, tra cui una riduzione del rischio di CVDs e una migliore salute generale. Studi clinici e osservazionali hanno dimostrato che MedStyle può migliorare la funzione endoteliale, ridurre l'infiammazione, modulare il metabolismo lipidico e influenzare positivamente il microbiota intestinale. Gli effetti positivi di MedStyle sull'AS sono stati dimostrati in diversi studi, che hanno evidenziato una riduzione delle dimensioni delle placche arteriose e una minore progressione dell'AS. L'adozione di MedStyle può essere un'importante strategia nella prevenzione e nel trattamento dell'AS e delle CVDs, offrendo un approccio sostenibile e accessibile per migliorare la salute e ridurre il carico delle NCDs, a livello globale. Tuttavia, promuovere MedStyle richiede un impegno collettivo e interventi educativi per favorire scelte alimentari più salutari nella popolazione.

**Parole chiave:** *Dieta mediterranea, effetti pleiotropici, infiammazione, aterosclerosi, invecchiamento sano.*

## Bibliografia

1. Topp R, Fahlman M, Boardley D. Healthy Aging: Health Promotion and Disease Prevention. *Nurs. Clin. North Am.* 2004; 39: 411-422.
2. Rudnicka E, Napierala P, Podfigurna A, Meczekalski B, Smolarczyk R, Grymowicz M. The World Health Organization (WHO) Approach to Healthy Ageing. *Maturitas.* 2020; 139: 6-11.
3. Bar-Tur L. Fostering Well-being in the Elderly: Translating Theories on Positive Aging to Practical Approaches. *Front. Med. (Lausanne).* 2021; 8: 517226.
4. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation.* 2017; 135: e146-e603.
5. Heusch G, Libby P, Gersh B, Yellon D, Böhm M, Lopaschuk G, Opie L. Cardiovascular Remodelling in Coronary Artery Disease and Heart Failure. *Lancet.* 2014; 383; 1933-1943.
6. Karam G, Agarwal A, Sadeghirad B, Jalink M, Hitchcock, CL, Ge, L, et al. Comparison of Seven Popular Structured Dietary Programmes and Risk of Mortality and Major Cardiovascular Events in Patients at Increased Cardiovascular Risk: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *BMJ.* 2023; 380: e072003-072003.
7. Delgado-Lista J, Alcalá-Díaz JF, Torres-Peña JD, Quintana-Navarro GM, Fuentes F, García-Ríos A, et al. Long-Term Secondary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet and a Low-Fat Diet (CORDIOPREV): A Randomised Controlled Trial. *Lancet.* 2022; 399: 1876-1885.
8. Pela G, Tagliaferri S, Perrino F, Righelli I, Montanari R, Longobucco Y, et al. Determinants of Cardiac Structure in Frail and Sarcopenic Elderly Adults. *Exp. Gerontol.* 2021; 150: 111351.
9. Björkegren JLM, Lusis AJ. Atherosclerosis: Recent Developments. *Cell.* 2022; 185: 1630-1645.
10. Arrebola-Moreno AL, Laclaustra M, Kaski JC. Noninvasive Assessment of Endothelial Function in Clinical Practice. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed).* 2012; 65: 80-90.
11. Patti G, Melfi R, Di Sciascio G. The Role of Endothelial Dysfunction in the Pathogenesis and in Clinical Practice of Atherosclerosis. *Current Evidence. Recent Prog. Med.* 2005; 96: 499-507.
12. Mirat J. Endothelial Function in Clinical Practice. *Lijec. Vjesn.* 2005; 127: 82-85.
13. Itsiopoulos C, Mayr HL, Thomas CJ. The Anti-Inflammatory Effects of a Mediterranean Diet: A Review.

- Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. 2022; 25: 415-422.
14. de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I, et al. Mediterranean Alpha-Linolenic Acid-Rich Diet in Secondary Prevention of Coronary Heart Disease. *Lancet*. 1994; 343: 1454-1459.
  15. Vilahur G, Badimon L. Antiplatelet Properties of Natural Products. *Vascul Pharmacol*. 2013; 59: 67-75.
  16. Torres N, Guevara-Cruz M, Velázquez-Villegas LA, Tovar AR. Nutrition and Atherosclerosis. *Arch. Med. Res*. 2015; 46: 408-426.
  17. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil Or Nuts. *N. Engl. J. Med*. 2018; 378: e34.
  18. Hernández Á, Castañer O, Elosua R, Pintó X, Estruch R, Salas-Salvadó J, et al. Mediterranean Diet Improves High-Density Lipoprotein Function in High-Cardiovascular-Risk Individuals: A Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2017; 135: 633-643.
  19. Krauss RM. Dietary and Genetic Effects on Low-Density Lipoprotein Heterogeneity. *Annu. Rev. Nutr*. 2001; 21: 283-295.
  20. Wood RJ, Volek JS, Davis SR, Dell'Ova C, Fernandez ML. Effects of a Carbohydrate-Restricted Diet on Emerging Plasma Markers for Cardiovascular Disease. *Nutr. Metab. (Lond)*. 2006; 3: 19.
  21. Widmer RJ, Freund MA, Flammer AJ, Sexton J, Lennon R, Romani A, et al. Beneficial Effects of Polyphenol-Rich Olive Oil in Patients with Early Atherosclerosis. *Eur. J. Nutr*. 2013; 52: 1223-1231.
  22. Bellido C, López-Miranda J, Pérez-Martínez P, Paz E, Marín C, Gómez P, et al. The Mediterranean and CHO Diets Decrease VCAM-1 and E-Selectin Expression Induced by Modified Low-Density Lipoprotein in HUVECs. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis*. 2006; 16: 524-530.
  23. Marin C, Delgado-Lista J, Ramirez R, Carracedo J, Caballero J, Perez-Martinez P, et al. Mediterranean Diet Reduces Senescence-Associated Stress in Endothelial Cells. *Age (Dordr)* 2012; 34: 1309-1316.
  24. Fuentes F, López-Miranda J, Sánchez E, Sánchez F, Paez J, Paz-Rojas E, et al. Mediterranean and Low-Fat Diets Improve Endothelial Function in Hypercholesterolemic Men. *Ann. Intern. Med*. 2001; 134: 1115-1119.
  25. Jimenez-Torres J, Alcalá-Díaz JF, Torres-Peña JD, Gutierrez-Mariscal FM, Leon-Acuña A, Gómez-Luna P, et al. Mediterranean Diet Reduces Atherosclerosis Progression in Coronary Heart Disease: An Analysis of the CORDIOPREV Randomized Controlled Trial. *Stroke*. 2021; 52: 3440-3449.
  26. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, et al. Effects of a Mediterranean-Style Diet on Cardiovascular Risk Factors: A Randomized Trial. *Ann. Intern. Med*. 2006; 145: 1-11.
  27. Mazza E, Ferro Y, Pujia R, Mare R, Maurotti S, Montalcini T, Pujia A. Mediterranean Diet in Healthy Aging. *J. Nutr. Health Aging*. 2021; 25: 1076-1083.
  28. La Scala S, Naselli F, Quatrini P, Gallo G, Caradonna F. Drought-Adapted Mediterranean Diet Plants: A Source of Bioactive Molecules Able to Give Nutrigenomic Effects Per Se Or to Obtain Functional Foods. *Int. J. Mol. Sci*. 2024; 25: 2235. doi: 10.3390/ijms25042235.
  29. Shai I, Spence JD, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Parraga G, Rudich A, et al. Dietary Intervention to Reverse Carotid Atherosclerosis. *Circulation*. 2010; 121: 1200-1208.
  30. Murie-Fernandez M, Irimia P, Toledo E, Martínez-Vila E, Buil-Cosiales P, Serrano-Martínez M, et al. Carotid Intima-Media Thickness Changes with Mediterranean Diet: A Randomized Trial (PREDIMED-Navarra). *Atherosclerosis*. 2011; 219: 158-162.
  31. Salas-Salvadó J, Díaz-López A, Ruiz-Canela M, Basora J, Fitó M, Corella D, et al. Effect of a Lifestyle Intervention Program with Energy-Restricted Mediterranean Diet and Exercise on Weight Loss and Cardiovascular Risk Factors: One-Year Results of the PREDIMED-Plus Trial. *Diabetes Care*. 2019; 42: 777-788.
  32. Crous-Bou M, Fung T.T, Prescott J, Julin B, Du M, Sun Q, et al. Mediterranean Diet and Telomere Length in Nurses' Health Study: Population Based Cohort Study. *BMJ*. 2014; 349: g6674.
  33. Fuentes F, López-Miranda J, Pérez-Martínez P, Jiménez Y, Marín C, Gómez P, et al. Chronic Effects of a High-Fat Diet Enriched with Virgin Olive Oil and a Low-Fat Diet Enriched with Alpha-Linolenic Acid on Postprandial Endothelial Function in Healthy Men. *Br. J. Nutr*. 2008; 100: 159-165.
  34. Slyper AH. Low-Density Lipoprotein Density and Atherosclerosis. Unraveling the Connection. *JAMA*. 1994; 272: 305-308.
  35. Jula A, Marniemi J, Huupponen R, Virtanen A, Rastas M, Rönnemaa T. Effects of Diet and Simvastatin on Serum Lipids, Insulin, and Antioxidants in Hypercholesterolemic Men: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2002; 287: 598-605.
  36. Ait-Oufella H, Salomon BL, Potteaux S, Robertson AL, Gourdy P, Zoll J, et al. Natural Regulatory T Cells Control the Development of Atherosclerosis in Mice. *Nat. Med*. 2006; 12: 178-180.
  37. Frostegård J, Ulfgrén AK, Nyberg P, Hedin U, Swedenborg J, Andersson U, Hansson GK. Cytokine Expression in Advanced Human Atherosclerotic Plaques: Dominance of Pro-Inflammatory (Th1) and Macrophage-Stimulating Cytokines. *Atherosclerosis*. 1999; 145: 33-43.
  38. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugli-

- ano F, Giugliano G, et al. Effect of a Mediterranean-Style Diet on Endothelial Dysfunction and Markers of Vascular Inflammation in the Metabolic Syndrome: A Randomized Trial. *JAMA*. 2004; 292: 1440-1446.
39. Camargo A, Delgado-Lista J, Garcia-Rios A, Cruz-Teno C, Yubero-Serrano EM, Perez-Martinez P, et al. Expression of Proinflammatory, Proatherogenic Genes is Reduced by the Mediterranean Diet in Elderly People. *Br. J. Nutr.* 2012; 108: 500-508.
40. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean Diet Attenuates Inflammation and Coagulation Process in Healthy Adults: The ATTICA Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 152-158.
41. Tosti V, Bertozzi B, Fontana L. Health Benefits of the Mediterranean Diet: Metabolic and Molecular Mechanisms. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2018; 73: 318-326.
42. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of Potentially Modifiable Risk Factors Associated with Myocardial Infarction in 52 Countries (the INTERHEART Study): Case-Control Study. *Lancet*. 2004; 364: 937-952.
43. Kiani AK, Medori MC, Bonetti G, Aquilanti B, Velluti V, Matera G, et al. Modern Vision of the Mediterranean Diet. *J. Prev. Med. Hyg.* 2022; 63: E36-E43.
44. Fitó M, Guxens M, Corella D, Sáez G, Estruch R, de la Torre R, et al. Effect of a Traditional Mediterranean Diet on Lipoprotein Oxidation: A Randomized Controlled Trial. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167: 1195-1203.
45. Karković Marković A, Torić J, Barbarić M, Jakobušić Brala C. Hydroxytyrosol, Tyrosol and Derivatives and their Potential Effects on Human Health. *Molecules*. 2019; 24: 2001. doi: 10.3390/molecules24102001.
46. Augimeri G, Galluccio A, Caparello G, Avolio E, La Russa D, De Rose D, et al. Potential Antioxidant and Anti-Inflammatory Properties of Serum from Healthy Adolescents with Optimal Mediterranean Diet Adherence: Findings from DIMENU Cross-Sectional Study. *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10: 1172. doi: 10.3390/antiox10081172.
47. Rivas-García L, Quintana-Navarro GM, Torres-Peña JD, Arenas-de Larriva AP, Alcalá-Díaz JF, Yubero-Serrano EM, et al. Dietary Antioxidant Intake Reduces Carotid Intima-Media Thickness in Coronary Heart Disease Patients: From the CORDIOPREV Study. *Free Radic. Biol. Med.* 2024; 210: 221-229.
48. Komaroff AL. The Microbiome and Risk for Atherosclerosis. *JAMA*. 2018; 319: 2381-2382.
49. Haro C, García-Carpintero S, Rangel-Zúñiga OA, Alcalá-Díaz JF, Landa BB, Clemente JC, et al. Consumption of Two Healthy Dietary Patterns Restored Microbiota Dysbiosis in Obese Patients with Metabolic Dysfunction. *Mol. Nutr. Food Res.* 2017; 61: 10.1002/mnfr.201700300. Epub 2017 Nov 7.
50. Schiattarella GG, Sannino A, Toscano E, Giugliano G, Gargiulo G, Franzone A, et al. Gut Microbe-Generated Metabolite Trimethylamine-N-Oxide as Cardiovascular Risk Biomarker: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Eur. Heart J.* 2017; 38: 2948-2956.
51. Stewart RAH. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil Or Nuts. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379: 1388.