

DIETA MEDITERRANEA E INFIAMMAZIONE CRONICA: IMPATTO SUI BIOMARCATORI CLASSICI ED EMERGENTI

Gloria Donninelli, Manuela Del Cornò, Sandra Gessani, Lucia Conti
Centro di Riferimento Medicina di Genere, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione

L'inflammation è una componente centrale dell'immunità innata. Rappresenta una risposta locale al danno cellulare ed è caratterizzata da un punto di vista biologico da dilatazione capillare, infiltrazione leucocitaria e produzione localizzata di numerosi mediatori chimici, volti all'eliminazione dell'agente scatenante, alla riparazione del tessuto danneggiato e all'induzione di una risposta immune specifica. Pur trattandosi di un processo essenziale per l'immunosorveglianza e la difesa primaria dell'ospite, la risposta infiammatoria può essere tuttavia considerata un "amico-nemico", in quanto uno stato infiammatorio cronico di basso grado, come quello osservato in obesità, è associato ad un aumentato rischio di resistenza all'insulina e di diabete di tipo 2 (DT2), e rappresenta una condizione predisponente per diverse patologie croniche, quali le Malattie CardioVascolari (MCV), cerebrovascolari e neurodegenerative, nonché diversi tipi di tumore (1). Lo stato metabolico/nutrizionale contribuisce all'omeostasi immunologica e la dieta, così come i singoli nutrienti, possono influenzare il rischio di sviluppare queste patologie agendo direttamente sull'inflammation (1). Nei paragrafi seguenti saranno descritti i biomarcatori clinici utilizzati per rivelare e quantificare l'inflammation di basso grado, o para-inflammation, e come questi siano modulabili dai diversi regimi alimentari o da singoli componenti bioattivi della dieta.

Biomarcatori clinici dell'inflammation

I biomarcatori più comunemente utilizzati per diagnosticare i processi infiammatori e monitorare la risposta al trattamento terapeutico sono stati validati in anni di esperienza clinica e si distinguono in marcatori plasmatici e cellulari, con sensibilità e specificità diverse a seconda della causa scatenante il processo infiammatorio. I primi includono la Velocità di EritroSedimentazione (VES), la Viscosità del Plasma (VP), la Proteina C-Reattiva (PCR), il fibrinogeno, il complemento, l'omocisteina, le immunoglobuline e le citochine sieriche. Tra i marcatori cellulari, invece, sono da segnalare la conta dei globuli bianchi (*White Blood Cells*, WBC) e delle piastrine (*Platelets*, PLT), la formula leucocitaria completa, più i singoli rapporti linfociti/monociti (LMR) e neutrofili/linfociti (NLR), proposti più di recente per l'utilizzo in particolari condizioni. A questi, che vengono utilizzati per rivelare l'inflammation sistemica generalizzata, si aggiungono i biomarcatori locali, ricercati nei vari liquidi biologici (urine, feci, liquido cerebrospinale, ecc.), il cui andamento dà un'indicazione più precisa di ciò che avviene a livello di singolo organo o sistema, e sono quindi diversi a seconda del sito dell'organismo interessato dal processo infiammatorio. Nuove biomolecole, tra cui gli RNA non codificanti

(circolanti e locali), attualmente in corso di studio, sembrano promettenti come futuri marcatori di infiammazione.

Marcatori di infiammazione di basso grado e rischio di malattie cronico-degenerative

L'infiammazione cronica di basso grado è un disordine sub-clinico, caratterizzato da un'umentata concentrazione di alcuni marcatori dell'infiammazione in assenza di fattori scatenanti e di sintomi evidenti, ed è ora riconosciuta come un fattore di rischio per varie malattie cronico-degenerative. Diversi biomarcatori, sia plasmatici (PCR, fibrinogeno, omocisteina) che cellulari (WBC e PLT) sono stati proposti negli ultimi anni e vengono attualmente utilizzati per misurare l'infiammazione di basso grado, tuttavia il marcatore o la combinazione di marcatori più appropriati per monitorare questa condizione sono ancora in corso di definizione.

A partire dalla seconda metà degli anni novanta, numerosi studi epidemiologici e clinici hanno documentato l'esistenza di un'associazione statisticamente significativa tra PCR, WBC e fibrinogeno circolanti e probabilità di sviluppare eventi cardiovascolari, indicandoli quindi come marcatori affidabili. Nello specifico, la PCR (valori normali < 6 mg/L) è una proteina della fase acuta prodotta in risposta a citochine proinfiammatorie, e la sua concentrazione aumenta tanto e rapidamente nel corso di infiammazione acuta (Tabella 1). Tuttavia, concentrazioni basse, comprese tra 3 e 10 mg/L, ma anche inferiori a 3 mg/L (determinate mediante un saggio ultrasensibile) sono indicative di para-infiammazione e dell'esistenza di un processo infiammatorio all'interno della parete vascolare (2). La mortalità per MCV risulta infatti aumentata di 2 volte con valori di PCR > 3 mg/L, e dunque questo fattore rappresenta un marcatore predittivo di MCV più forte e indipendente di altri (con 3 classi di rischio riconosciute, Tabella 1), oltre che rivelare un aumentato rischio di sviluppare DT2 (insieme ad alte concentrazioni di IL-6) e alcuni tumori. Il fibrinogeno plasmatico è prodotto dal fegato e dall'endotelio ed è fondamentale nel processo della coagulazione. In associazione con la PCR, anche i valori di fibrinogeno (valori normali 200-400 mg/dL) sono indicatori molto sensibili di infiammazione vascolare (3). Al contrario, l'omocisteina, un aminoacido solforato il cui accumulo nel sangue è legato a una dieta ricca in carne e latticini e povera di vegetali, rappresenta un fattore di rischio indipendente per MCV, con 3 classi di rischio riconosciute (Tabella 1), nonché per le malattie neurodegenerative (4).

Tabella 1. Biomarcatori plasmatici dell'infiammazione e livelli di rischio per MCV

Biomarcatore	Concentrazione sierica	Livello di rischio
PCR	< 1 mg/L	basso
	1,0-3,0 mg/L	medio
	> 3,0 mg/L	alto
	> 10 mg/L	infiammazione acuta
Omocisteina	10-12 µmoli/L	basso-nullo
	13-30 µmoli/L	moderato
	30-100 µmoli/L	alto
	> 100 µmoli/L	severo

Più recentemente è stato messo in evidenza il ruolo importante delle piastrine come cellule attivamente coinvolte nell'infiammazione e nella risposta immunitaria, e valori di PLT e WBC più elevati, nell'intervallo dei valori normali, vengono ora considerati come biomarcatori cellulari emergenti di infiammazione di basso grado e di rischio MCV (5). In uno studio recente è stato proposto e validato un indicatore composito di infiammazione di basso grado (*index INFLA score*), basato sull'utilizzo combinato di 4 biomarcatori plasmatici e cellulari (PCR, WBC, PLT, NLR), relativamente facile da misurare anche a livello epidemiologico, che risulta avere un maggiore valore predittivo (6). Inoltre, citochine pro-infiammatorie quali l'IL-6 e molecole indicatrici di alterata funzionalità endoteliale (ICAM-1) sono state misurate in vari studi e considerate come ulteriori marcatori di para-infiammazione e di rischio MCV (7).

Impatto della dieta mediterranea sull'infiammazione di basso grado

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha riconosciuto che la dieta gioca un ruolo importante nella prevenzione delle malattie croniche non trasmissibili, e che dieta e stili di vita scorretti costituiscono fattori di rischio per DT2, MCV, tumori e altre malattie su base infiammatoria attraverso l'attivazione cronica del sistema immunitario innato e la cosiddetta infiammazione di basso grado. La para-infiammazione farebbe quindi da collegamento tra stili di vita scorretti/obesità e rischio di malattia. Studi epidemiologici degli anni '60 avevano dimostrato un'associazione tra regimi alimentari "sani" (caratterizzati dal consumo preferenziale di frutta, verdure, legumi e pesce) e minore incidenza di queste malattie, evidenziando un'associazione molto forte con l'aderenza alla dieta mediterranea.

Negli ultimi 15 anni è stata messa in evidenza una forte correlazione inversa tra l'aderenza a regimi alimentari "sani", in particolare la dieta mediterranea, e i biomarcatori sistemici dell'infiammazione. Al contrario, regimi di tipo occidentale, o comunque caratterizzati dall'assunzione più o meno elevata di carne, hanno mostrato un'associazione positiva (7-9). La dieta mediterranea tradizionale è caratterizzata dal consumo di olio d'oliva come fonte di grassi, frutta fresca e secca, verdure, legumi, cereali integrali e pesce, un basso utilizzo di carne rossa e un moderato consumo di derivati del latte, carne bianca e alcol.

Importanti studi randomizzati (*ATTICA Study* sulla popolazione dell'area metropolitana di Atene; il *Nurses' Health Study* sugli infermieri statunitensi; il *PREDIMED-PREvención con Dieta MEDiterránea* popolazione spagnola) hanno mostrato e confermato la relazione inversa tra aderenza alla dieta mediterranea e marcatori di infiammazione.

Una recente revisione sistematica e meta-analisi ha riportato un'associazione inversa tra diete "sane" e valori di PCR nel 75% degli studi analizzati, e un'associazione inversa statisticamente significativa tra PCR e aderenza alla dieta mediterranea in tutti gli studi di intervento considerati (8), sottolineando l'elevato effetto protettivo/preventivo di tale dieta sull'infiammazione di basso grado. Inoltre, mediante un approccio diverso, è stata stabilita un'associazione inversa tra livelli di PCR e un alto consumo di frutta, verdure, cereali e pesce, e un'associazione diretta di PCR e IL-6 con profili alimentari caratterizzati da alto consumo di carne rossa e processata e basso consumo di frutta, verdure e cereali integrali (8).

Uno studio condotto su un'ampia coorte italiana di soggetti sani arruolati nella regione Molise (Studio MOLI-SANI) ha per la prima volta messo in relazione la dieta mediterranea tradizionale con i marcatori cellulari dell'infiammazione, dimostrando chiaramente un'associazione inversa tra aderenza alla dieta mediterranea e numero di WBC e PLT, indipendentemente da altri marcatori infiammatori quali la PCR, in accordo con i risultati di uno studio di intervento (5).

Altre revisioni sistematiche e meta-analisi hanno recentemente evidenziato che la dieta mediterranea non solo abbassa i marcatori dell'infiammazione ma migliora anche le funzioni endoteliali (7, 10). In particolare, in pazienti ad alto rischio di MCV l'aderenza alla dieta mediterranea ha mostrato un'associazione inversa con le concentrazioni plasmatiche di IL-6, del recettore del TNF e del marcatore endoteliale ICAM-1, e una relazione diretta con i livelli di adiponectina, che esercita un'attività anti-infiammatoria a livello vascolare (10).

Sebbene l'aderenza alla dieta mediterranea spesso si associa a un calo di peso, uno studio di intervento su uomini con sindrome metabolica ha rivelato che la riduzione dei parametri infiammatori indotta dalla dieta mediterranea si ottiene anche in assenza di calo di peso, sebbene l'impatto sia maggiore in associazione con una riduzione della circonferenza della vita (11).

Oltre che sul ruolo della dieta mediterranea *in toto*, la ricerca si è anche focalizzata sull'impatto che possono avere i singoli componenti bioattivi del cibo sulla para-infiammazione e sui livelli di espressione dei biomarcatori. Ci sono forti evidenze epidemiologiche che il consumo prolungato di diete ricche in polifenoli abbia un effetto preventivo sullo sviluppo delle principali malattie croniche e neurodegenerative (12). Il consumo di frutta, verdure, cioccolato fondente, tè, caffè e vino rosso, cibi ricchi in polifenoli, è in grado di modulare l'infiammazione di basso grado, e diversi studi di intervento di breve durata hanno riportato effetti positivi di tali cibi sui singoli marcatori dell'infiammazione (12). Inoltre, quando viene considerato lo stato infiammatorio generale, attraverso la costruzione dell'indicatore composito, l'associazione negativa con il contenuto di polifenoli nella dieta è anche più significativa (6). Uno studio di intervento nella coorte MOLI-SANI ha mostrato che il consumo di succo d'arancia, ricco in polifenoli, può prevenire la reazione infiammatoria (incremento di WBC e PLT) indotta da un pasto grasso, modulando funzioni cellulari a livello vascolare (13). Nella stessa coorte è stato dimostrato l'effetto benefico del consumo regolare (20 grammi/3 giorni) di cioccolato fondente, ricco di flavonoidi, sui livelli di infiammazione definiti in base ai valori di PCR plasmatica (14), in accordo con altre evidenze sull'associazione inversa tra apporto di flavonoidi e marcatori di infiammazione (12). Inoltre, il consumo di noci, particolarmente ricche in acidi grassi polinsaturi $\omega 3$, è stato inversamente correlato con i marcatori infiammatori e con il tasso di mortalità per cancro, indipendentemente dall'aderenza alla dieta mediterranea (15). In generale ci sono evidenze che il consumo di cibo con proprietà antiossidanti si associa a bassi livelli di biomarcatori infiammatori e basso rischio di MCV e disordini cronico-degenerativi (16). A tale riguardo, i componenti bioattivi dell'olio extravergine di oliva, principale fonte di grassi della dieta mediterranea, hanno dimostrato effetti misurabili sui marcatori di infiammazione e proprietà anti-ossidanti ed endotelio-protettive (17).

Conclusioni

Diversi studi hanno riportato che profili alimentari "sani" esercitano un'azione preventiva nei confronti dell'infiammazione di basso grado e che possono agire modulando vari biomarcatori, dai più noti (PCR, IL-6 e WBC) a quelli emergenti, come la conta delle piastrine e gli indicatori di funzione endoteliale, nonché i biomarcatori combinati o compositi.

Sebbene siano necessari studi prospettici osservazionali che stabiliscano definitivamente un'associazione significativa tra aderenza alla Dieta Mediterranea e riduzione del rischio di MCV e di altre malattie croniche, c'è comunque ampio consenso sugli effetti positivi di tale dieta, ricca in antiossidanti, fibre, acidi grassi polinsaturi, sulla relazione tra riduzione dei biomarcatori dell'infiammazione e diminuzione del rischio di sviluppare malattie croniche associate all'infiammazione di basso grado (Figura 1).

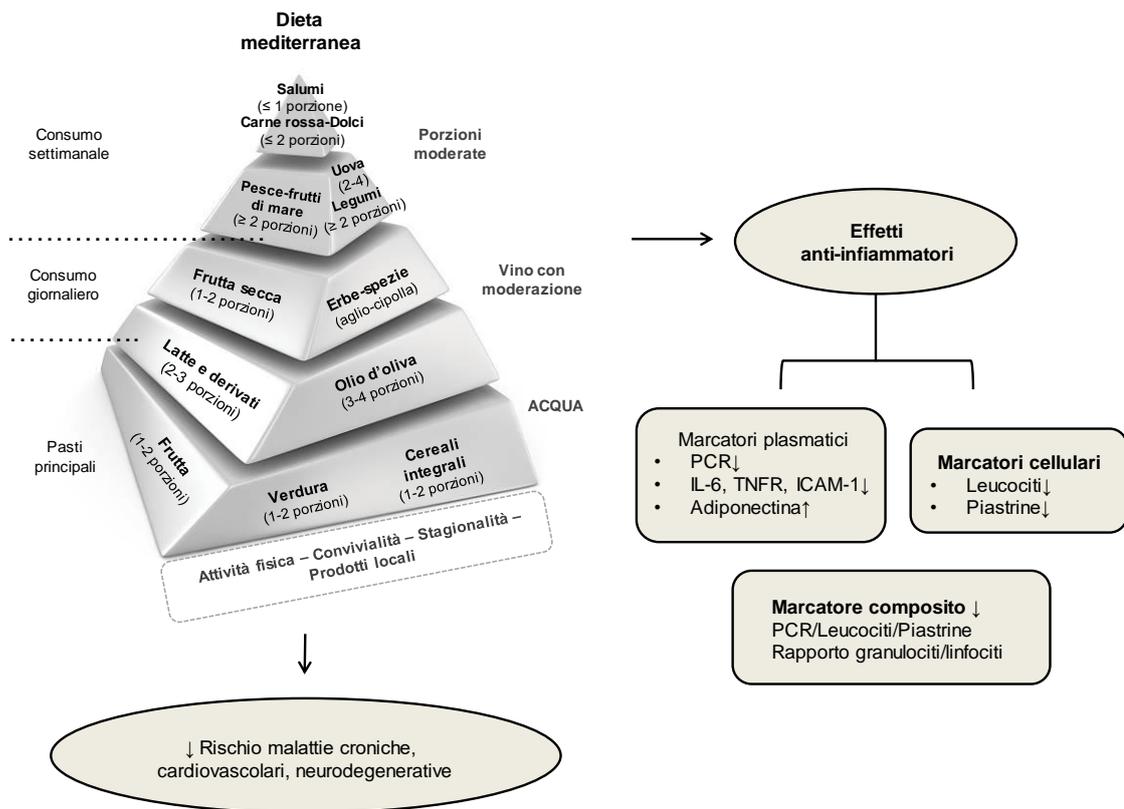


Figura 1. Rappresentazione schematica dell'impatto dell'aderenza alla dieta mediterranea sui biomarcatori dell'infiammazione di basso grado

Al contrario, diete di tipo occidentale, basate sull'elevato consumo di carne, sono associate ad un aumento di tale rischio per l'alto contenuto di nutrienti ad azione pro-infiammatoria. In virtù del fatto che sono in grado di agire su proteine della fase acuta, citochine, piastrine, cellule dell'immunità innata e fattori endoteliali, la dieta mediterranea e i suoi principali componenti possono teoricamente influenzare lo stato infiammatorio, e di conseguenza la risposta immunitaria, a tutti i livelli. Le recenti acquisizioni sulle potenzialità preventive di specifici comportamenti alimentari nei confronti di alcune patologie, così come sulla loro capacità di modulare in maniera misurabile lo stato infiammatorio, aprono nuove prospettive per lo sviluppo di strategie nutrizionali volte a ridurre il rischio di malattie cronic-degenerative e a mantenere lo stato di salute.

Bibliografia

1. Minihane AM, Vinoy S, Russell WR, Baka A, Roche HM, Tuohy KM, Teeling JL, Blaak EE, Fenech M, Vauzour D, McArdle HJ, Kremer BHA, Sterkman L, Vafeiadou K, Massi Benedetti M, Williams CM, Calde PC. Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. *Br J Nutr* 2015;114(7):999-1012.
2. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: clinical importance. *Curr Probl Cardiol* 2004; 29(8):439-93.

3. Sarwar N, Thompson AJ, Di Angelantonio E. Markers of inflammation and risk of coronary heart disease. *Dis Markers* 2009;26(5-6):217-25.
4. Sharma M, Tiwari M, Tiwari RK. Hyperhomocysteinemia: Impact on Neurodegenerative Diseases. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015;117(5):287-96.
5. Bonaccio M, Di Castelnuovo A, De Curtis A, Costanzo S, Persichillo M, Donati MB, Cerletti C, Iacoviello L, and De Gaetano G. Adherence to the Mediterranean diet is associated with lower platelet and leukocyte counts: results from the Moli-sani study. *Blood* 2014;123(19):3037-44.
6. Pounis G, Bonaccio M, Di Castelnuovo A, Costanzo S, de Curtis A, Persichillo M, Sieri S, Donati MB, Cerletti C, de Gaetano G, Iacoviello L. Polyphenol intake is associated with low-grade inflammation, using a novel data analysis from the Moli-sani study. *Thromb Haemost* 2016;115(2):344-52.
7. Schwingshackl L, Hoffmann G. Mediterranean dietary pattern, inflammation and endothelial function: a systematic review and meta-analysis of intervention trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24(9):929-39.
8. Barbaresko J, Koch M, Schulze MB, Nöthlings U. Dietary pattern analysis and biomarkers of low-grade inflammation: a systematic literature review. *Nutr Rev* 2013;71(8):511-27.
9. Ahluwalia N, Andreeva VA, Kesse-Guyot E, Hercberg S. Dietary patterns, inflammation and the metabolic syndrome. *Diabetes Metab* 2013;39(2):99-110.
10. Casas R, Sacanella E, Urpì-Sardà M, Chiva-Blanch G, Ros E, Martinez-Gonzalez M-A, Covas M-I, Lamuela-Raventos RM, Salas-Salvadò J, Fiol M, Aros F, Estruch R. The effects of the Mediterranean diet on biomarkers of vascular wall inflammation and plaque vulnerability in subjects with high risk for cardiovascular disease. A randomized trial. *PLoS One* 2014; 9(6):e100084.
11. Richard C, Couture P, Desroches S, Lamarche B. Effect of the Mediterranean diet with and without weight loss on markers of inflammation in men with metabolic syndrome. *Obesity* 2013;21(1):51-7.
12. Rosa FT, Zulet MÁ, Marchini JS, Martínez JA. Bioactive compounds with effects on inflammation markers in humans. *Int J Food Sci Nutr* 2012;63(6):749-65.
13. Cerletti C, Gianfagna F, Tamburrelli C, De Curtis A, D'Imperio M, Coletta W, Giordano L, Lorenzet R, Rapisarda P, Reforgiato Recupero G, Rotilio D, Iacoviello L, de Gaetano G, Donati MB. Orange juice intake during a fatty meal consumption reduces the postprandial low-grade inflammatory response in healthy subjects. *Thromb Res* 2015;135(2):255-9.
14. Di Giuseppe R, Di Castelnuovo A, Centritto F, Zito F, De Curtis A, Costanzo S, Vohnout B, Sieri S, Krogh V, Donati MB, De Gaetano G, Iacoviello L. Regular Consumption of Dark Chocolate Is Associated with Low Serum Concentrations of C-Reactive Protein in a Healthy Italian Population. *J Nutr* 2008; 138: 1939-45.
15. Bonaccio M, Di Castelnuovo A, De Curtis A, Costanzo S, Bracone F, Persichillo M, Donati MB, de Gaetano G, Iacoviello L. Nut consumption is inversely associated with both cancer and total mortality in a Mediterranean population: prospective results from the Moli-sani study. *Br J Nutr* 2015;114(5):804-11.
16. Casas R, Sacanella E, Estruch R. The immune protective effect of the Mediterranean diet against chronic low-grade inflammatory diseases. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2014;14(4):245-54.
17. Schwingshackl L, Christoph M, Hoffmann G. Effects of olive oil on markers of inflammation and endothelial function-a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2015;7(9):7651-75.