



Nutrizione, esercizio fisico ed invecchiamento ottimale

Nutrition, physical activity and healthy aging

L. FONTANA

Dipartimento di Sanità Alimentare e Animale, Istituto Superiore di Sanità; Division of Geriatrics and Nutritional Science and Center for Human Nutrition, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri, USA

Excessive energy intake, a sedentary lifestyle, and subsequent visceral obesity are associated with impaired function of most organ systems, serious medical diseases, and premature mortality. Weight loss, induced by a negative energy balance, simultaneously improves multiple cardiometabolic and hormonal risk factors and decrease cardiovascular and cancer mortality rate in overweight patients. Furthermore, a reduction in calorie intake below usual *ad libitum* intake has been shown to prevent/delay age-associated chronic diseases and to extend maximal lifespan in rodents. Whether or not CR increases maximal longevity in humans remains an unanswered question. However, preliminary evidence suggests that humans eating nutrient-rich CR diets develop some of the same adaptations to CR that occur in long-lived rats and mice. Long-term CR with adequate nutrition decreases insulin resistance, inflammation, dyslipidemia, blood pressure, growth factors, and alters positively neuroendocrine function. These are among the adaptations that have been hypothesized to mediate the slowing of aging and protection against type 2 diabetes, cardiovascular disease and cancer by CR in rodents.

Key words: Nutrition, calorie restriction, exercise, adiposity, aging

In Europa e in Nord America, circa il 40% delle morti è causato da patologie cardiovascolari e cerebrovascolari, e un altro 30% delle morti è dovuto a patologie tumorali ^{1,2}. In Italia la situazione non è migliore. Secondo le ultime stime del Dipartimento di Epidemiologia dell'Istituto Superiore di Sanità le patologie cardiovascolari (infarto del miocardio, scompenso cardiaco, ictus cerebrale) rappresentano ancora la prima causa di morbidità e mortalità, rendendo conto del 44% di tutti i decessi, mentre i tumori sono responsabili di circa il 30% del totale dei decessi ². Purtroppo questi numeri sono destinati ad aumentare. Infatti, in Italia è attualmente in corso un'epidemia di obesità addominale e di diabete mellito. Secondo le ultimissime stime in Italia circa il 50% degli uomini e il 34% delle donne tra i 35 e i 74 anni hanno un indice di massa corporea (BMI) ≥ 25 kg/m², mentre il 18% degli uomini e il 22% delle donne hanno un BMI ≥ 30 kg/m² ^{3,4}. Il 24% dei bambini e degli adolescenti è in sovrappeso, e il 4% è obeso ⁵. Il problema diventa ancora più grave se si associa al BMI la misurazione della circonferenza vita, che correla con il contenuto di grasso addominale. È ormai chiaro che la maggior parte delle complicanze metaboliche e cliniche legate al sovrappeso e all'obesità sono dovute all'eccessivo accumulo di grasso viscerale ⁶. In questo contesto, l'utilizzo del BMI come unico indice di adiposità potrebbe essere a volte fuorviante. Per esempio, alcune persone con un BMI < 25 kg/m² ma con un eccessivo accumulo di grasso viscerale e una ridotta massa muscolare potrebbero erroneamente esser classificati come individui normopeso e metabolicamente normali ⁷. Secondo la recente definizione dell'*International Diabetes Federation* per gli europei i valori di normalità per la circonferenza vita dovrebbero essere: < 80 cm per le donne e < 94 cm per gli uomini ⁸.

È stato ampiamente dimostrato che una vita sedentaria e una dieta ipercalorica sono i fattori responsabili dell'eccessivo accumulo di grasso addominale, che, a sua volta, sta alla base di una cascata di eventi biologici che aumenta drasticamente il rischio cardiovascolare e tumorale, e accelera i processi d'invecchiamento dell'organismo⁹. L'accumulo di grasso viscerale, infatti, è un sensibile *marker* di bilancio energetico positivo, ovvero di un introito calorico cronicamente superiore alle necessità dell'organismo. L'obesità viscerale si associa a insulino-resistenza, dislipidemia, elevati valori pressori, infiammazione, squilibri dell'assetto ormonale e alterazione di alcuni fattori di crescita che regolano la proliferazione cellulare¹⁰⁻¹². Le persone affette da obesità addominale hanno un rischio maggiore di morte prematura e di sviluppare alcune importanti malattie croniche come il diabete mellito di tipo 2, l'ipertensione arteriosa, la cardiopatia ischemica, lo scompenso cardiaco, l'ictus cerebrale, e alcuni dei più comuni tipi di tumore^{6,7,12,13}. Inoltre, l'obesità in generale si associa allo sviluppo di altre serie condizioni patologiche quali l'epatopatia cronica non-alcolica, la sindrome dell'apnea ostruttiva notturna, aumento del rischio d'infezioni, colecistopatia, osteoartrite, irregolarità del ciclo mestruale, sindrome dell'ovaio policistico e depressione¹⁴.

I due cardini della terapia del sovrappeso, dell'obesità e dell'eccessivo accumulo di grasso addominale sono la riduzione dell'introito calorico e l'incremento del consumo energetico tramite l'esercizio fisico^{15,16}. Nei soggetti obesi è sufficiente un calo ponderale del 5-10% per migliorare il quadro ormonale e ridurre significativamente il rischio cardiometabolico e tumorale^{2,13,14,15,17}. Tuttavia, in un recente studio una riduzione dell'8% del peso corporeo ottenuta mediante asportazione chirurgica di una grossa quantità di tessuto adiposo addominale sottocutaneo (~18% del grasso totale) non è risultato in nessun miglioramento del rischio cardiometabolico¹⁸. Questi dati suggeriscono che è necessario ottenere un bilancio energetico negativo per ridurre significativamente il rischio cardiovascolare e migliorare il quadro metabolico nei pazienti affetti da obesità addominale. Nei pazienti in sovrappeso o obesi, infatti, il calo ponderale ottenuto mediante dieta ipocalorica e/o esercizio fisico si associa a una riduzione dei livelli di pressione arteriosa, della glicemia, dei trigliceridi, del colesterolo totale e LDL (lipoproteine a bassa densità), dei *markers* infiammatori, e a un aumento dell'insulino-sensibilità e dei livelli di colesterolo HDL (lipoproteine ad alta densità)^{13,19-23}. Il calo ponderale induce anche un miglioramento del profilo ormonale, con una riduzione dei livelli di insulina, leptina, testosterone, estradiolo, e un aumento dei livelli di SHBG (*Sex Hormone Binding Protein*) e di adiponectina^{2,12,14,20,22}. Il miglioramento del quadro metabolico si associa inoltre a una riduzione significativa della mortalità totale, e in particolare in una riduzione del 56% della mortalità per coronaropatia, del 92% per diabete, e del 60% per tumore in pazienti obesi sottoposti a un intervento di chirurgia bariatrica^{24,25}.

Negli ultimi anni abbiamo ottenuto un'enorme quantità di dati scientifici sulla fisiopatologia e la terapia dell'obesità, del diabete, delle patologie cardiovascolari e del cancro. Sorprendentemente, invece, abbiamo a disposizione po-

chissimi dati sulle strategie e gli interventi che promuovono longevità, cioè che permettono a degli individui giovani e in salute di rimanere fisicamente e mentalmente sani, felici, attivi, indipendenti e socialmente utili per il più lungo tempo possibile (*healthy aging*). Negli animali da esperimento la restrizione calorica senza malnutrizione è l'unico intervento in grado di rallentare i processi d'invecchiamento e di allungare significativamente la vita media e massima^{26,27}. Di estrema importanza è l'osservazione sperimentale che un terzo degli animali in restrizione calorica muore in età avanzata senza nessuna lesione patologica a un attento esame autoptico, mentre solo il 6% degli animali alimentati *ad libitum* muore di morte naturale prevalentemente in età giovanile²⁸. Gli animali sottoposti a un regime cronico di restrizione calorica, infatti, sono quasi sempre più sani e attivi di quelli che mangiano *ad libitum*; questi ultimi sviluppano obesità addominale, intolleranza glucidica/diabete mellito, infiammazione e altre alterazioni metaboliche e ormonali già nella prima metà della loro vita. Tuttavia, alcuni autori erroneamente ritengono che la riduzione della massa grassa sia il fattore determinante nel rallentare i processi d'invecchiamento e nel ridurre l'incidenza di cancro. Le evidenze sperimentali non supportano queste conclusioni. Infatti, solo la vita media ma non quella massima è aumentata in animali da esperimento che mantengono una bassa massa grassa mediante un regime regolare d'attività fisica. La vita massima aumenta invece del 30% in animali da esperimento sedentari sottoposti a un regime di restrizione calorica per mantenere il peso corporeo uguale a quello degli animali che facevano attività fisica^{29,30}. Inoltre, la vita massima è più lunga in roditori geneticamente obesi (*ob/ob mice*) sottoposti a restrizione calorica rispetto a roditori geneticamente normali alimentati *ad libitum*, anche se la massa grassa è il doppio negli *ob/ob mice* in restrizione calorica rispetto ai controlli³¹. Questi dati sperimentali suggeriscono che sia l'attività fisica sia la restrizione calorica sono in grado di contrastare l'eccessivo accumulo di grasso, e le deleterie conseguenze metaboliche ad esso associate, prolungandone la vita media. Tuttavia, solo la riduzione cronica dell'apporto calorico è in grado di rallentare i processi d'invecchiamento intrinseco dell'organismo e prevenire le patologie che sono adiposità-indipendenti. Non è ancora noto se un regime di restrizione calorica con l'adeguato apporto di tutti i micronutrienti essenziali sia in grado di rallentare l'invecchiamento intrinseco anche nell'uomo. Tuttavia, gli studi condotti su un gruppo di individui che si sono volontariamente sottoposti, per circa 6 anni, a un regime di restrizione calorica con nutrizione ottimale (consumano almeno il 100% dei LARN [livello di assunzione raccomandata per il nutriente]), hanno dimostrato riduzioni significative dei maggiori fattori di rischio cardiovascolari, dell'infiammazione, della pressione arteriosa, dell'insulinemia, della glicemia, dello spessore intinale delle arterie carotidi, e di alcuni ormoni e fattori di crescita³²⁻³⁵. Questi dati suggeriscono che il loro rischio di sviluppare diabete mellito, infarto del miocardio, ictus cerebrale e scompenso cardiaco, patologie responsabili del 40% delle cause di morte nei paesi occidentali, è estremamente basso. Inoltre, un recente studio ecocardiografi-

co ha evidenziato che la restrizione calorica con nutrizione ottimale è in grado di rallentare il fisiologico deterioramento della funzione diastolica, un ben noto marcatore d'invecchiamento primario³⁵.

Conclusioni

Nell'ultimo secolo l'aspettativa di vita (*lifespan*) degli italiani è considerevolmente aumentata, ma la quantità degli anni vissuti in salute (*healthspan*) non è aumentata di pari passo. Infatti è aumentato il numero di persone adulte/anziane affette da patologie croniche quali ipertensione, dislipidemie, diabete mellito, cardiopatie, tumori e malattie infiammatorie. Questo ha comportato un incremento della spesa sanitaria e previdenziale, che è destinata ad aumentare ulteriormente. Alcuni esperti hanno anche ipotizzato che nel prossimo futuro l'epidemia di obesità addominale e di diabete mellito potrebbe ridurre la durata della vita media. Ridurre l'attuale divario tra *lifespan* e *healthspan*, cioè far sì che le persone possano rimanere fisicamente e mentalmente sane, felici, attive, forti, indipendenti e socialmente utili per il più lungo tempo possibile, è quindi

Un eccessivo introito calorico, una vita sedentaria, e l'obesità viscerale sono associate a gravi disfunzioni organiche e patologie che causano un morte prematura. Nei pazienti obesi il calo ponderale, indotto da un bilancio energetico negativo, migliora tutti i fattori di rischio cardiometabolici ed ormonali, e riduce la mortalità cardiovascolare e tumorale. Nei roditori, la restrizione calorica senza malnutrizione previene o ritarda l'insorgenza di molte malattie croniche ed aumenta la durata della vita massima. Se la restrizione calorica sia in grado di aumentare la vita massima anche nell'uomo non è ancora noto. Tuttavia, dati preliminari suggeriscono che anche negli uomini la restrizione calorica

un obiettivo importante e raggiungibile. La prevenzione delle patologie croniche più comuni come per esempio il diabete mellito di tipo 2, la sindrome metabolica, l'ipertensione arteriosa, le coronaropatie e alcune forme di cancro, potrebbe inoltre liberare risorse economiche da utilizzare nello studio e nella cura di patologie che invece non sono prevenibili come per esempio le malattie rare o su base genetica. In questo contesto, gli effetti a lungo termine della restrizione calorica con nutrizione ottimale e dell'attività fisica nella prevenzione delle patologie croniche associate all'invecchiamento e nella promozione della salute (*healthy aging*) sono di considerevole interesse da un punto di vista sia scientifico sia clinico. Ulteriori studi clinici sono necessari per capire quali sono le modificazioni metaboliche, cellulari e molecolari indotte dall'esercizio fisico, che rappresenta uno stato di elevato flusso energetico (alto introito calorico e alta spesa energetica), e dalla restrizione calorica, che invece rappresenta uno stato di basso flusso energetico (ridotto introito calorico e ridotta spesa energetica). È importante inoltre identificare la migliore combinazione e quantità di calorie, proteine, nutrienti e di attività fisica necessari per rallentare i processi d'invecchiamento e aumentare il numero degli anni vissuti in salute.

causa gli stessi adattamenti metabolici ed ormonali che si osservano nei roditori in restrizione calorica. Un regime di restrizione calorica cronico previene l'insulino resistenza, l'infiammazione, la dislipidemia, l'ipertensione arteriosa ed altera positivamente l'assetto neuroendocrino. Queste sono alcune delle modificazioni che giocano un ruolo chiave nel rallentare l'invecchiamento e nel proteggere gli animali in restrizione calorica dal diabete mellito, dalle malattie cardiovascolari e dal cancro.

Parole chiave: nutrizione, restrizione calorica, esercizio fisico, adiposità, invecchiamento

BIBLIOGRAFIA

- Mathers CD, Stein C, Tomijima N, Ma Fat D, Rao C, Inoue M, et al. *Global Burden of Disease 2000: Version 2 methods and results*. Geneva: World Health Organization 2005 (GPE Discussion Paper No. 50).
- Eyre H, Kahn R, Robertson RM; ACS/ADA/AHA Collaborative Writing Committee. *Preventing cancer, cardiovascular disease, and diabetes: a common agenda for the American Cancer Society, the American Diabetes Association, and the American Heart Association*. CA Cancer J Clin 2004;54:190-207.
- Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare Italiano. Ital Heart J 2004;5(Suppl.3):49-92.
- <http://www.cuore.iss.it/>
- <http://www.ccm.ministerosalute.it/ccm/ccmDettaglioInterne.jsp?id=262&men=obe&label=obesita&lingua=italiano>
- Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, Kelley DE, Leibel RL, Nonas C, et al.; Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, The Obesity Society; American Society for Nutrition; American Diabetes Association. *Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from Shaping America's Health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, The Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association*. Am J Clin Nutr 2007;85:1197-202.
- Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S. *The metabolically obese, normal-weight individual revisited*. Diabetes 1998;47:699-713.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. *Metabolic syndrome: a new worldwide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation*. Diabet Med 2006;23:469-80.
- Fontana L, Klein S. *Aging, adiposity, and calorie restriction*. JAMA 2007;297:986-94.
- Trujillo ME, Scherer PE. *Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease*. Endocr Rev 2006;27:762-78.
- Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S. *Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis*. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005;288:H2031-41.
- Calle EE, Kaaks R. *Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms*. Nat Rev Cancer

- 2004;4:579-91.
- 13 Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al.; American Heart Association; Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism*. *Circulation* 2006;113:898-918.
 - 14 National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. *Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults - The Evidence Report*. *Obes Res* 1998;6(Suppl.):51-209.
 - 15 Wadden TA, Butryn ML, Wilson C. *Lifestyle modification for the management of obesity*. *Gastroenterology* 2007;132:2226-38.
 - 16 Booth FW, Chakravarthy MV, Gordon SE, Spangenburg EE. *Waging war on physical inactivity: using modern molecular ammunition against an ancient enemy*. *J Appl Physiol* 2002;93:3-30.
 - 17 Villareal DT, Miller III BV, Banks M, Fontana L, Sinacore DR, Klein S. *Effect of lifestyle intervention on metabolic coronary heart disease risk factors in obese older adults*. *Am J Clin Nutr* 2006;84:1317-23.
 - 18 Klein S, Fontana L, Young VL, Coggan AR, Kilo C, Patterson BW, et al. *Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease*. *N Engl J Med* 2004;350:2549-57.
 - 19 Heilbronn LK, de Jonge L, Frisard MI, DeLany JP, Larson-Meyer DE, Rood J, et al.; Pennington CALERIE Team. *Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: a randomized controlled trial*. *JAMA* 2006;295:1539-48.
 - 20 Larson-Meyer DE, Heilbronn LK, Redman LM, Newcomer BR, Frisard MI, Anton S, et al. *Effect of calorie restriction with or without exercise on insulin sensitivity, beta-cell function, fat cell size, and ectopic lipid in overweight subjects*. *Diabetes Care* 2006;29:1337-44.
 - 21 Racette SB, Weiss EP, Villareal DT, Arif H, Steger-May K, Schechtman KB, et al.; Washington University School of Medicine CALERIE Group. *One year of caloric restriction in humans: feasibility and effects on body composition and abdominal adipose tissue*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61:943-50.
 - 22 Weiss EP, Racette SB, Villareal DT, Fontana L, Steger-May K, Schechtman KB, et al.; Washington University School of Medicine CALERIE Group. *Improvements in glucose tolerance and insulin action induced by increasing energy expenditure or decreasing energy intake: a randomized controlled trial*. *Am J Clin Nutr* 2006;84:1033-42.
 - 23 Fontana L, Villareal DT, Weiss EP, Racette SB, Steger-May K, Klein S, et al. *Calorie restriction or exercise: effects on coronary heart disease risk factors. a randomized controlled trial*. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293:E197-202.
 - 24 Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD, et al. *Long-term mortality after gastric bypass surgery*. *N Engl J Med* 2007;357:753-61.
 - 25 Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al.; Swedish Obese Subjects Study. *Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects*. *N Engl J Med* 2007;357:741-52.
 - 26 Weindruch R, Sohal RS. *Caloric intake and aging*. *N Engl J Med* 1997;337:986-94.
 - 27 Masoro EJ. *Overview of caloric restriction and ageing*. *Mech Ageing Dev* 2005;126:913-22.
 - 28 Shimokawa I, Higami Y, Hubbard GB, McMahan CA, Masoro EJ, Yu BP. *Diet and the suitability of the male Fischer 344 rat as a model for aging research*. *J Gerontol* 1993;48:B27-32.
 - 29 Holloszy JO. *Mortality rate and longevity of food-restricted exercising male rats: a reevaluation*. *J Appl Physiol* 1997;82:399-403.
 - 30 Holloszy JO, Smith EK, Vining M, Adams S. *Effect of voluntary exercise on longevity of rats*. *J Appl Physiol* 1985;59:826-31.
 - 31 Harrison DE, Archer JR, Astle CM. *Effects of food restriction on aging: separation of food intake and adiposity*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984;81:1835-8.
 - 32 Fontana L, Meyer TE, Klein S, Holloszy JO. *Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:6659-63.
 - 33 Meyer TE, Kovács SJ, Ehsani AA, Klein S, Holloszy JO, Fontana L. *Long-term caloric restriction ameliorates the decline in diastolic function in humans*. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:398-402.
 - 34 Fontana L, Klein S, Holloszy JO, Premachandra BN. *Effect of long-term calorie restriction with adequate protein and micronutrients on thyroid hormones*. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3232-5.
 - 35 Fontana L, Klein S, Holloszy JO. *Long-term low-protein low-calorie diet and endurance exercise modulate metabolic factors associated with cancer risk*. *Am J Clin Nutr* 2006;84:1456-62.