

# **Malattie non trasmissibili correlate alla nutrizione ed allo stile di vita**

Prof. Paolo Spinella

Dipartimento di Medicina-DIMED

Università di Padova

# REPORT WHO

Le malattie non trasmissibili costituiscono la principale causa di morte nel mondo, provocando più decessi della somma di tutte le altre cause, e hanno il maggiore impatto sulle popolazioni a basso e medio reddito. La diffusione di queste patologie ha raggiunto proporzioni epidemiche, ma potrebbe essere ridotta in maniera significativa, salvando milioni di vite ed evitando gravi sofferenze, attraverso la riduzione dei fattori di rischio, la diagnosi precoce e cure tempestive. Il

# REPORT WHO (2011)

Sebbene comunemente si creda che le malattie non trasmissibili colpiscano soprattutto le popolazioni ad alto reddito, le evidenze scientifiche mostrano una situazione del tutto diversa.

Circa l'80% dei decessi causati da queste patologie si registra nei Paesi a basso e medio reddito, e le malattie non trasmissibili costituiscono la causa più frequente di morte nella maggior parte dei Paesi, Africa esclusa. Persino nei Paesi africani, le malattie non trasmissibili sono in rapida espansione, e si stima che entro il 2030 avranno superato le malattie trasmissibili, materne, perinatali e nutrizionali come causa più comune di morte.

# REPORT WHO(2011)

I dati sulla mortalità e la morbilità evidenziano la crescita e l'impatto sproporzionato dell'epidemia nelle realtà più svantaggiate. Più dell'80% dei decessi dovuti a malattie cardiovascolari e diabete, e quasi il 90% di quelli causati da malattie polmonari ostruttive croniche, si verificano in Paesi a basso e medio reddito, come anche più dei due terzi di tutti i decessi per cancro. Inoltre, le malattie non trasmissibili causano la morte a un'età più precoce nei Paesi a basso e medio reddito, dove il 29% dei decessi ad esse dovuti si verificano prima dei 60 anni di età, mentre per i Paesi ad alto reddito questa percentuale è del 13%. L'incremento stimato della percentuale di incidenza del cancro per il 2030, rispetto al 2008, sarà maggiore nei Paesi a basso reddito (82%) e in quelli a reddito medio-basso (70%), rispetto a quello previsto nei Paesi a reddito medio-alto (58%) e alto (40%).

# REPORT WHO (2011)

Un'alta percentuale di malattie non trasmissibili si può prevenire, attraverso la riduzione dei quattro principali fattori di rischio comportamentali ad esse correlati: consumo di tabacco, inattività fisica, consumo dannoso di alcol ed errate abitudini alimentari. Gli effetti di questi fattori di rischio comportamentali, e di altre cause metaboliche e fisiologiche preesistenti, sull'epidemia mondiale di malattie non trasmissibili sono, fra gli altri:

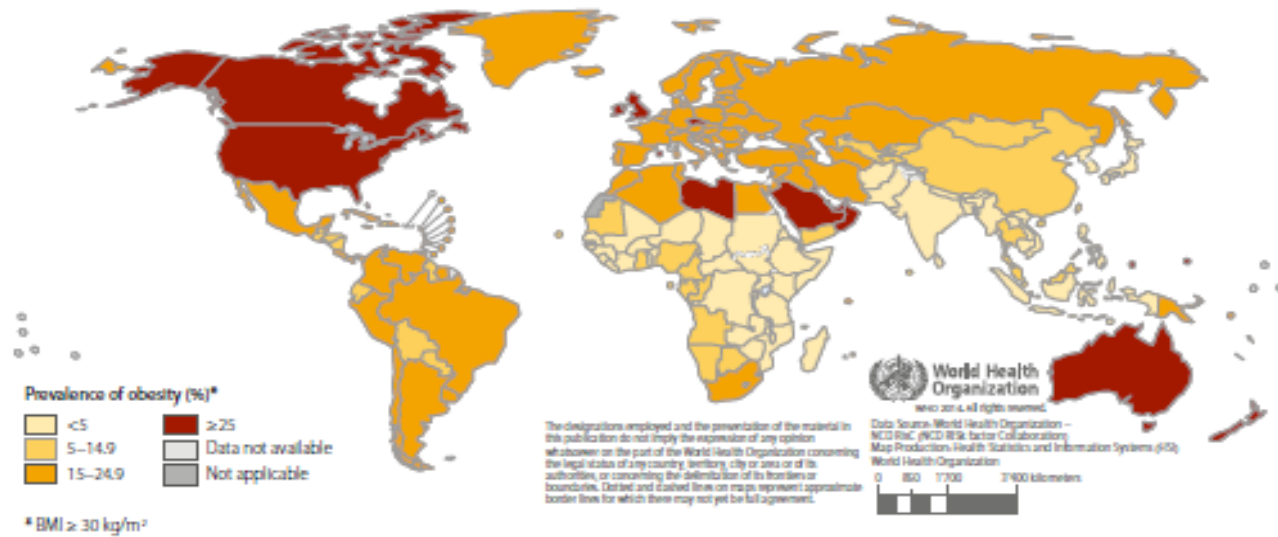
➔ **Insufficiente attività fisica:** circa 3,2 milioni di persone muoiono ogni anno a causa dell'inattività fisica. Le persone non sufficientemente attive presentano un incremento del rischio di mortalità per tutte le cause compreso tra il 20% e il 30%, mentre un'attività fisica regolare riduce il rischio di malattie cardiovascolari, ipertensione compresa, di diabete, di tumore del seno e del colon, e di depressione. L'insufficiente attività fisica raggiunge i livelli più elevati nei Paesi ad alto reddito, ma livelli molto alti si stanno registrando attualmente anche in alcuni Paesi a medio reddito, soprattutto tra le donne.

➔ **Errate abitudini alimentari:** un consumo adeguato di frutta e verdura riduce il rischio di malattie cardiovascolari e di tumore dello stomaco e del colon-retto. Presso la maggior parte delle popolazioni il consumo di sale raggiunge livelli molto più elevati rispetto a quanto raccomandato dall'OMS per la prevenzione delle malattie; un elevato consumo di sale è un determinante importante di rischio per l'ipertensione e le malattie cardiovascolari. Un consumo elevato di grassi saturi e acidi grassi insaturi è stato messo in relazione con l'insorgenza di malattie cardiache. Nelle realtà più svantaggiate si stanno rapidamente diffondendo abitudini alimentari errate; i dati a disposizione indicano che a partire dagli anni '80 nei Paesi a reddito medio-basso il consumo di grassi è aumentato rapidamente.

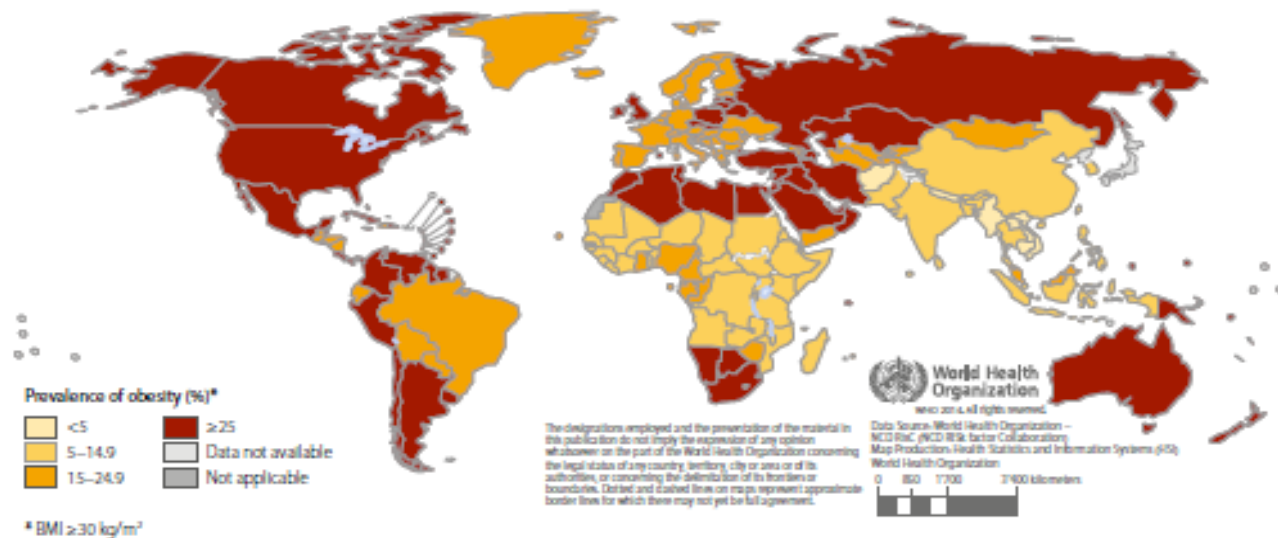
# Errate abitudini alimentari

# L'obesità nel mondo

**Fig. 7.1** Age-standardized prevalence of obesity in men aged 18 years and over (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), 2014



**Fig. 7.2** Age-standardized prevalence of obesity in women aged 18 years and over (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), 2014



# Le moderne abitudini alimentari

Le abitudini alimentari del mondo occidentale hanno subito delle modificazioni , negli ultimi decenni, che hanno determinato significative variazioni della dieta, riguardando sia la composizione **qualitativa** che gli aspetti **quantitativi** dell'apporto di nutrienti.

Lo stile di vita sedentario e l'eccessivo apporto energetico, legato alle acquisite abitudini alimentari , sono alla base dell'incremento di molte patologie ed in particolare malattie metaboliche e cardiovascolari ma sono chiamate in causa anche come fattori in grado di favorire altre patologie come alcune tipi di neoplasie.



# Obesità e diabete mellito



## Key points

- Worldwide, obesity has more than doubled since 1980, and in 2014, 11% of men and 15% of women aged 18 years and older were obese.
- An estimated 42 million children under the age of 5 years were overweight in 2013.
- The global prevalence of diabetes was estimated to be 9% in 2014.
- Obesity can be prevented through multisectoral population-based interventions that promote physical activity and consumption of a healthy diet, throughout the life-course.
- Research is urgently needed to evaluate the effectiveness of interventions to prevent and control obesity.
- The attainment of this target will contribute to attainment of targets on reducing the prevalence of hypertension and on reducing premature mortality from NCDs.

# I principali errori nutrizionali in età scolare

- Colazione assente o inadeguata
- Errata ripartizione calorica nella giornata
- Consumo di alimenti iperenergetici e di basso valore nutrizionale (in specie negli spuntini)
- Eccesso di proteine e lipidi (carni e formaggi) e di zuccheri ad alto IG ( patate,succhi di frutta, snacks)
- Scarso apporto di fibra(frutta,legumi, verdure)
- Scarso consumo di pesce
- Vita sedentaria
- Uso dei fast-food

- L'importanza della fibra alimentare

## Fibra alimentare e bilancio energetico

- Il ridotto apporto di fibra è spesso correlato con una maggiore densità energetica degli alimenti, un maggiore introito di carboidrati raffinati e di grassi, con riflessi che vanno dalla ridotta funzionalità intestinale, ad un **bilancio energetico positivo**.

- La **persistenza dell'apporto energetico eccessivo, combinato allo stile di vita sedentario**, è in grado di determinare eccesso ponderale e di favorire una maggiore probabilità di comparsa di malattie metaboliche (diabete, gotta, dislipidemie, sindrome metabolica) ed una maggiore incidenza di malattie cardiovascolari, **con aumentato rischio di eventi acuti come infarto del miocardio ed ictus cerebrale**.

Recentemente anche alcune neoplasie sono state considerate più probabili in situazioni come quelle sopra citate

# La definizione di nutriente e di fibra del Codex Alimentarius (2008)

definisce il **nutriente** “ogni sostanza costituente di alimenti che fornisce energia,oppure che è necessaria alla crescita e/o allo sviluppo o per la vita ed il cui deficit comporta alterazioni biochimiche o fisiologiche caratteristiche”

definisce la **fibra** “ ogni materia vegetale o animale che non è idrolizzata dagli enzimi endogeni dell'apparato gastroenterico umano”

Diverse classi di sostanze rientrano nella definizione di fibra : cellulosa, emicellulosa, gomme, chitina,  $\beta$ -glucani, inulina, FOS,lignine, pectine, polidestrosio, polioli, destrine resistenti, amido resistente, etc.

# La fibra alimentare

- Documento **FAO/WHO** del 1998 ha proposto l'abbandono della distinzione in  fibre solubili ed insolubili  in quanto incompleta , evidenziando come le definizioni debbano essere espressione degli effetti fisiologici di ciascun componente della fibra alimentare.

Si preferisce classificarle in base alle due proprietà che ne determinano, in gran parte, gli effetti biologici, che sono **viscosità** e **fermentabilità**.

**Si può sostanzialmente riconoscere che le funzioni principali della fibra sono quelle di fornire materiale fermentabile e/o capace d'influenzare la viscosità del contenuto intestinale**

- Raccomanda l'uso di un **fattore energetico medio** per la fibra alimentare pari a **2 kcal(8KJ)/g** e tale indicazione è stata inclusa nella Direttiva Europea sull'Etichettatura nutrizionale del Consiglio d'Europa del 2011

# Le diverse caratteristiche della fibra

Pectine, gomme, mucillagini, alcune emicellulose,  $\beta$ -glucani sono caratterizzate da viscosità e rientrerebbero tra le **solubili**.

Frutta, legumi, patate, avena, orzo, garantiscono la fornitura di fibre solubili e sembrano svolgere un'azione favorevole sul metabolismo glucidico e lipidico.

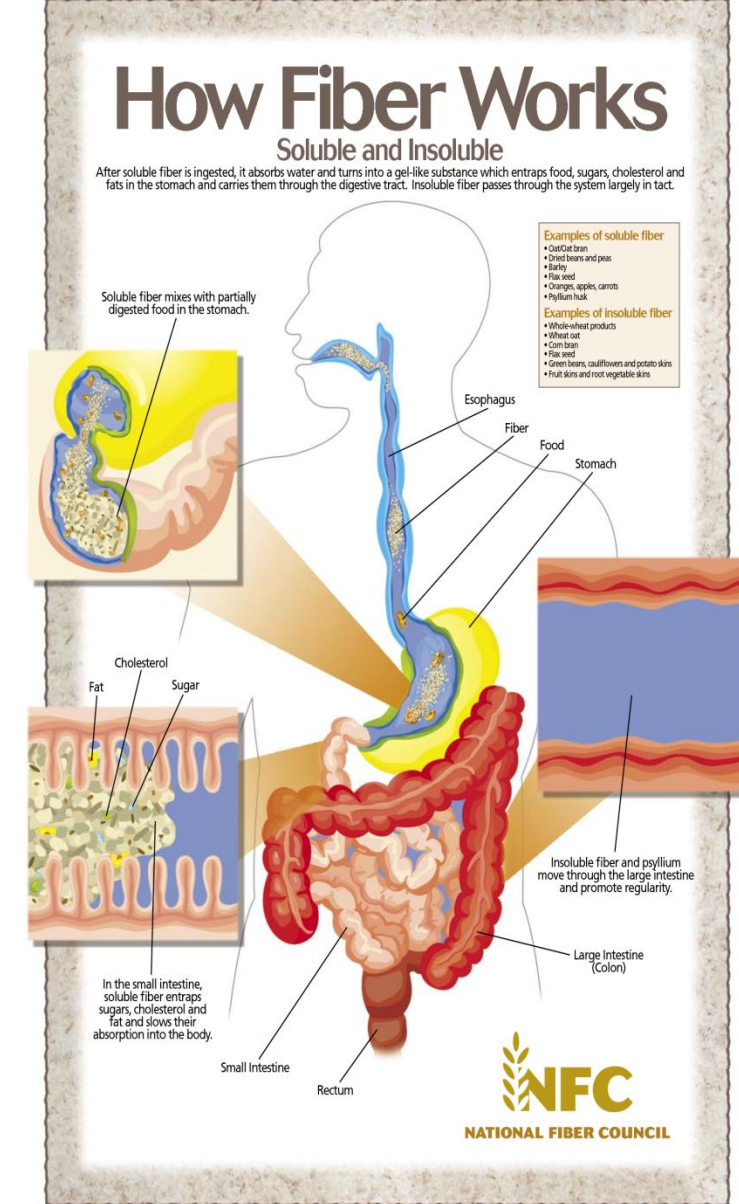
Le fibre **insolubili** sono prevalenti nei cereali, sono resistenti all'idrolisi enzimatica e sfuggono all'assorbimento nel tenue, arrivano intatte al colon ed in questa sede i **polisaccardi non amidacei** che compongono la fibra vengono fermentati, in condizione di anaerobiosi, da alcuni ceppi batterici del microbiota intestinale.

## Fibra alimentare e fermentazione nel colon

Ceppi di batteri del colon sono in grado di attaccare alcune fibre (che superano intatte il tenue) e liberare degli acidi grassi a corta catena (acido acetico, acido butirrico, acido propionico), a seguito di parziale fermentazione .

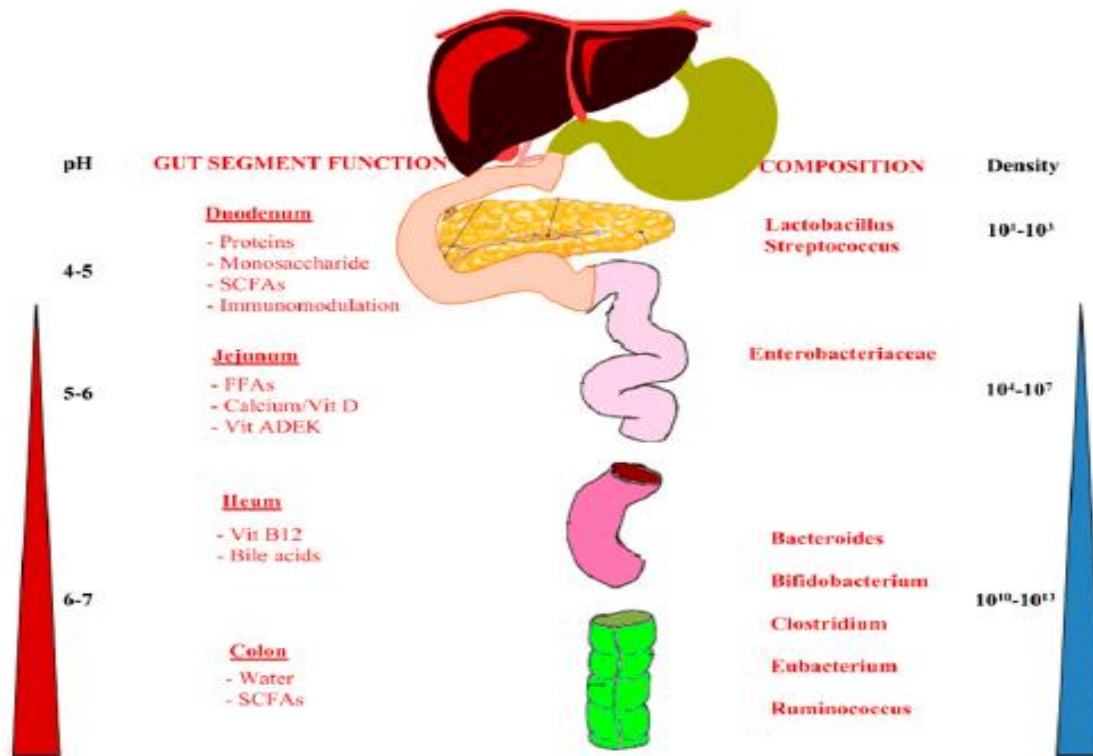
Questi acidi grassi sembrerebbero coinvolte in azioni protettive nei confronti delle cellule della mucosa (probabilmente riducendo il pH del colon e inibendo la formazione di sostanze potenzialmente dannose).

Alcune fibre alimentari sembrano svolgere un ruolo attivo nella competizione tra ceppi batterici favorevoli e ceppi patogeni nel colon, inibendone la crescita.

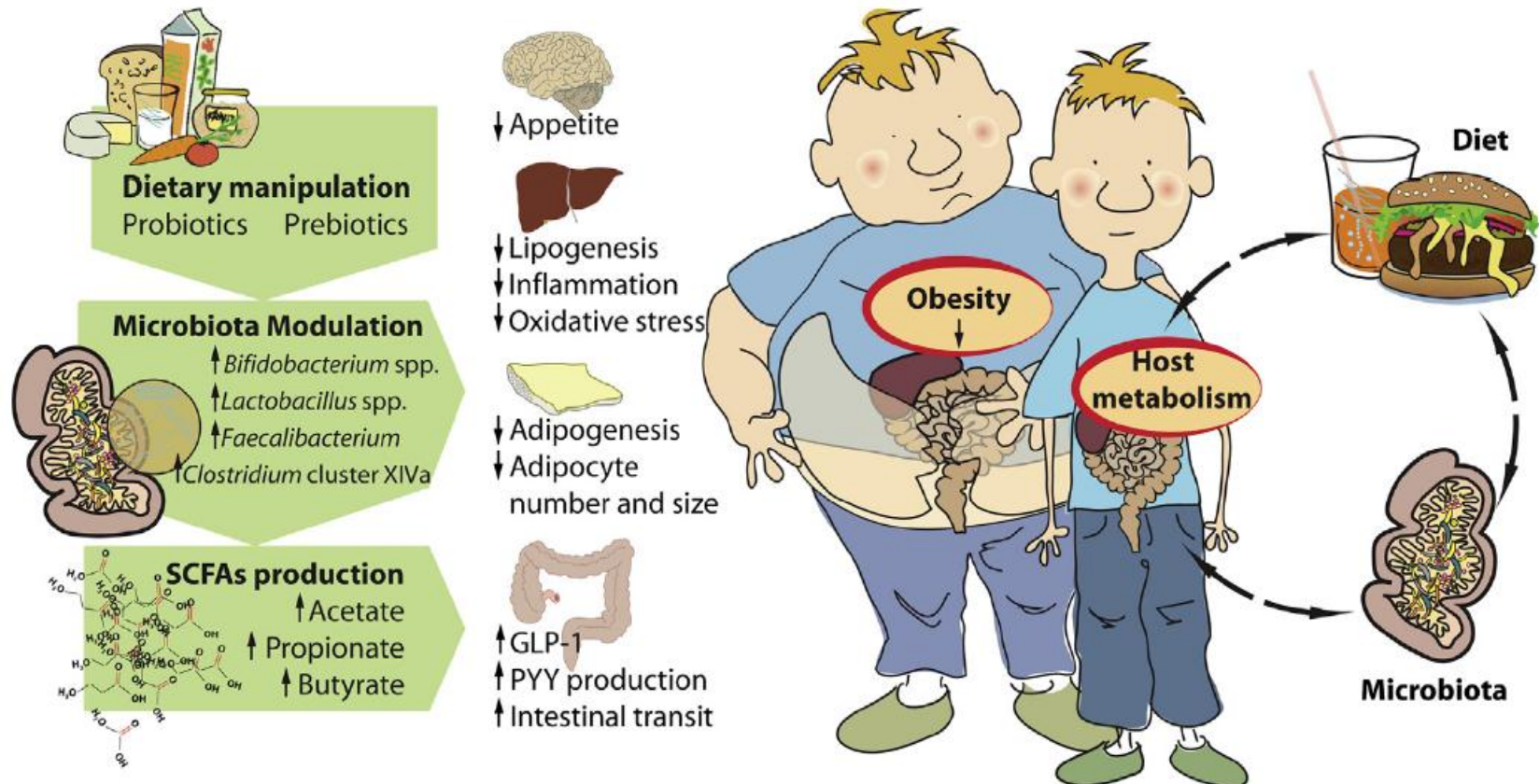




# Differential functions of small and large intestine



**Figure 1**—Differential functions of small and large intestine in relation to microbial density (6). In the proximal part of the small intestine (where only few intestinal bacterial strains reside), important metabolic functions take place such as uptake of dietary glucose, lipids, and proteins. More distally in the colon (where the majority of intestinal bacterial strains reside), water is absorbed from feces and SCFAs are produced via fermentation.



**Fig. 1.** Interaction between diet and gut microbiota affects host metabolism. Dietary manipulation with probiotics and prebiotics alters the composition and metabolic capacity of gut microbiota. Dietary manipulation in obesity with prebiotics and probiotics changes gut microbiota by favouring bacteria beneficial to the host and enhances the production of short chain fatty acids (SCFAs) – acetate, propionate and butyrate. These result in decreased lipogenesis, reduced inflammation and oxidative stress in liver; decreased adipogenesis, and reduced adipocyte size and number in adipose tissue; increased production of gut hormones and intestinal transit in the large intestine; reduced appetite in the brain. GLP-1: Glucagon like peptide-1, PYY: Peptide YY.

# Ruolo degli acidi grassi a corta catena nel colon ?

L'**acido butirrico** sembra essere il principale substrato energetico per le cellule della mucosa del colon e parrebbe svolgere azione preventiva anticancerogena.

L'**acido acetico** e l'**acido propionico** sembrerebbero in grado di essere assorbiti (almeno in parte) ed in grado di determinare effetti di modulazione del metabolismo glucidico (**favorendo la riduzione dell'insulina resistenza**) e di quello lipidico ( **influenza sulla sintesi di colesterolo**) .

# Effetti della fibra alimentare nel colon

Gli effetti della fibra alimentare di contribuire alla formazione della massa fecale e di favorire un alvo regolare non va disgiunto da quello di incrementare la massa batterica del colon.

Gli effetti della fibra, a livello del colon :

- **Suscettibilità alla fermentazione batterica**
- **capacità di fare aumentare la massa batterica**
- **capacità di stimolare l'attività metabolica batterica**
  - **capacità di trattenere acqua**

## Alimentazione moderna caratterizzata da :

- Carico glicemico eccessivo : prevalenza di cereali raffinati alimenti ad alto GI, uso eccessivo e frequente di bevande zuccherate
- Elevato tenore in grassi (aumentate quote di grassi saturi , quote di acidi grassi trans)
  - Elevato apporto energetico
  - **Scarso introito di fibra alimentare**
  - Scarso contenuto in micronutrienti e vitamine
    - Eccesso di sodio
- Eccesso di cibi acidificanti (latte e derivati e prodotti salati, etc...)
- Scarso introito di cibi alcalinizzanti (verdure, ortaggi, legumi, frutta secca, etc...)

**Quali sono gli effetti sulla salute?**

# The Lancet 2015- Obesity series

- Secondo una serie di **6 studi** ,recentemente pubblicati, i progressi globali nella lotta all'obesità sono ancora troppo lenti(1 Stato su 4 ha attuato politiche di sana alimentazione).
- **Gli autori (T.Lobstein et al.)** sostengono che “i bambini obesi sono un investimento per l'industria alimentare” e di fronte all'aggressività del marketing alimentare c'è la minima azione di contrasto di pochi paesi che adottano politiche nutrizionali sane
- **“Il circolo vizioso” di domanda e offerta di cibi malsani può essere rotto ma le attuali misure sono scarse e incostanti”**

# The Lancet 2015- Obesity series

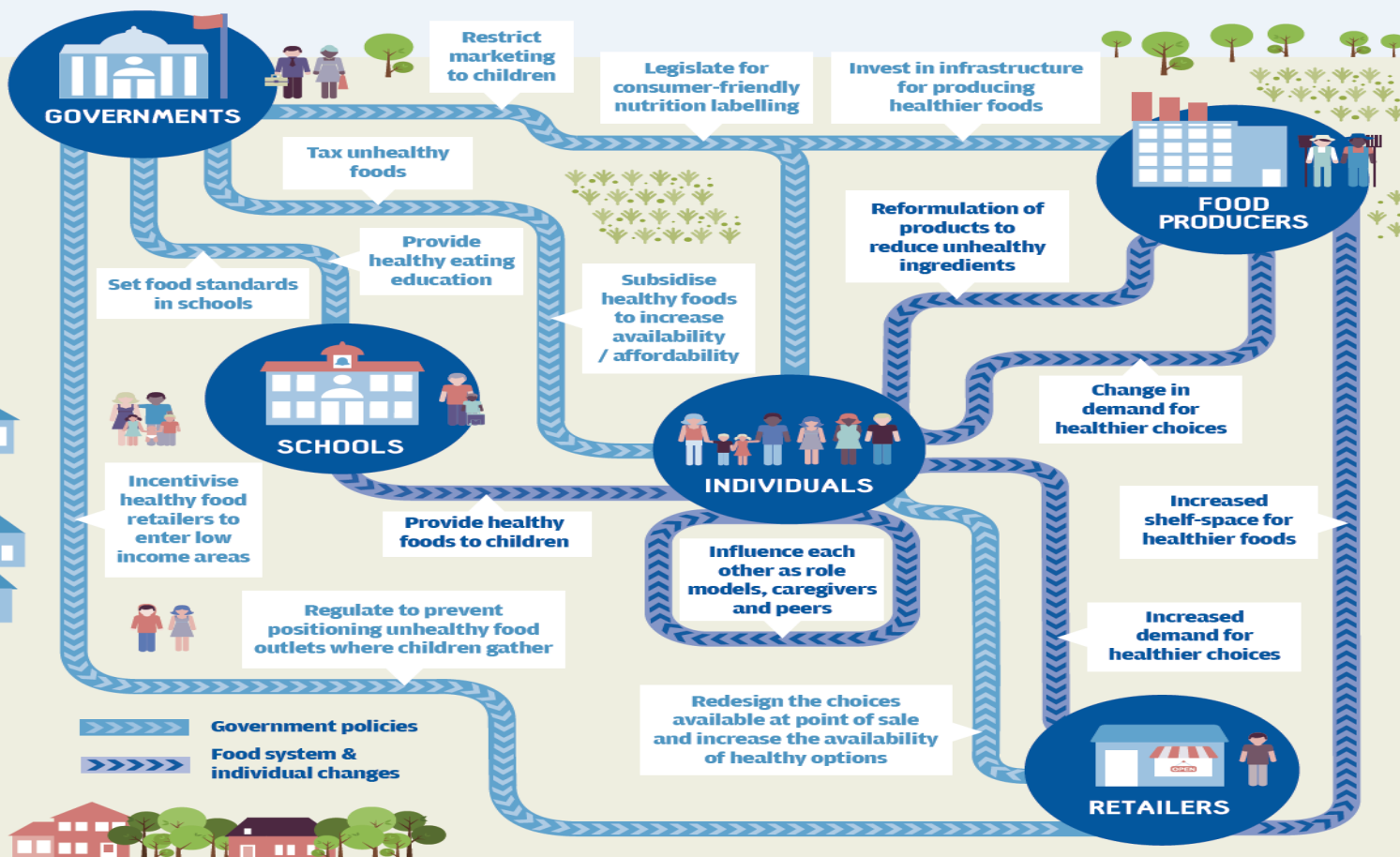
Norme che i governi **dovrebbero** adottare:

- Vigilanza e regolamentazione internazionale delle forniture alimentari
- Codice internazionale di marketing alimentare per proteggere la salute dei bambini
- Verifica della qualità nutrizionale dei cibi nelle scuole e programmi di educazione alimentare
- Etichettatura obbligatoria dei prodotti alimentari

# The Lancet 2015 - Obesity series

## HOW CAN GOVERNMENTS SUPPORT HEALTHY FOOD PREFERENCES?

The food system is an interconnected network of producers, industry, and institutions. But at its heart is the individual. Policy can affect all parts of the network, influencing a cultural shift towards healthier food preferences.





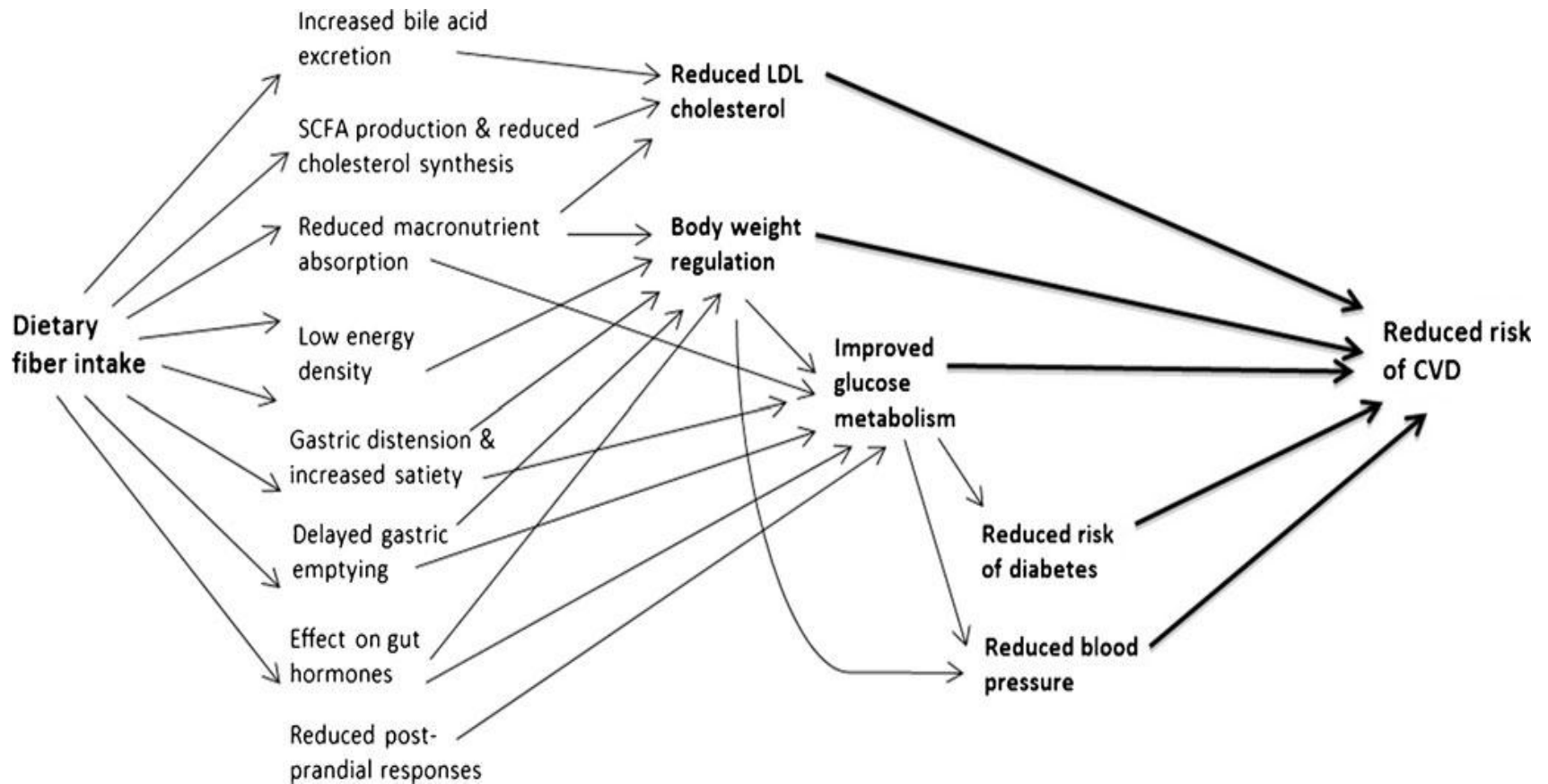


# Interventi mirati

- Creare ambienti favorevoli a una corretta nutrizione nelle scuole;
- Fornire informazioni e consigli nutrizionali nell'ambito dell'assistenza sanitaria;
- Emanare linee guida nazionali sull'attività fisica;
- Sviluppare programmi di attività fisica per i bambini in ambito scolastico;
- Sviluppare programmi per l'attività fisica e le corrette abitudini alimentari negli ambienti di lavoro;
- Sviluppare programmi per l'attività fisica e le corrette abitudini alimentari a livello di comunità;
- Orientare la progettazione di edifici e agglomerati urbani in modo da favorire l'attività fisica.

# Dietary fiber intake and cardiovascular disease

## Proposed mechanisms underlying the observed inverse association between dietary fiber intake and risk of cardiovascular disease



# Quali considerazioni ?

## Alcuni dati della letteratura scientifica :

- una consistente **associazione** tra apporto dietetico di fibra e primo evento coronarico ma anche con le malattie cardiovascolari più in generale ( Threapleton D.E et al.2013, 2015).
- una **relazione** tra aumentato introito di fibra alimentare e ridotto rischio di ictus cerebrale (Casiglia E. et al.2013, Threapleton D.E.2015).


## RESEARCH

BMJ 2013;347:f6879 doi: 10.1136/bmj.f6879 (Published 19 December 2013)

Page 7 of 12

## RESEARCH

## Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis

 OPEN ACCESS

Diane E Threapleton *doctoral student*<sup>1</sup>, Darren C Greenwood *senior lecturer in biostatistics*<sup>2</sup>, Charlotte E L Evans *lecturer in nutritional epidemiology*<sup>1</sup>, Christine L Cleghorn *research fellow*<sup>1</sup>, Camilla Nykjaer *research assistant*<sup>1</sup>, Charlotte Woodhead *research assistant*<sup>1</sup>, Janet E Cade *professor of nutritional epidemiology group*<sup>1</sup>, Christopher P Gale *associate professor of cardiovascular health sciences*<sup>2</sup>, Victoria J Burley *senior lecturer in nutritional epidemiology*<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Nutritional Epidemiology Group, School of Food Science and Nutrition, University of Leeds, Leeds LS2 9JT, UK ; <sup>2</sup>Centre for Epidemiology and Biostatistics, University of Leeds, UK

### What is already known on this topic

Numerous observational studies have suggested that greater fibre intake is associated with lower risk of cardiovascular disease, but many also report no evidence of any associations

Previous literature reviews have been unsystematic, have only explored total dietary fibre rather than major food sources of fibre, or have not quantified the dose-response association between fibre and risk of cardiovascular disease

### What this paper adds

Our systematic review and meta-analysis suggests that greater intake of total dietary fibre; insoluble type fibre; and fibre from cereal, fruit, or vegetable sources are associated with a lower risk of cardiovascular disease and coronary heart disease in healthy populations

These data provide evidence relating to whole food consumption and therefore do not support consumption of foods specifically enriched in cereal or vegetable derived fibre





Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

# Clinical Nutrition

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/clnu>



## Original article

# High dietary fiber intake prevents stroke at a population level



Edoardo Casiglia<sup>a,\*</sup>, Valérie Tikhonoff<sup>a</sup>, Sandro Caffi<sup>b</sup>, Giovanni Boschetti<sup>c</sup>,  
Carla Grasselli<sup>c</sup>, Mario Saugo<sup>d</sup>, Nunzia Giordano<sup>a</sup>, Valentina Rapisarda<sup>a</sup>,  
Paolo Spinella<sup>e</sup>, Paolo Palatini<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Medicine, University of Padova, Via Giustiniani 2, I-35128 Padua, Italy

<sup>b</sup>General Direction, University Hospital of Verona, Verona, Italy

<sup>c</sup>Department of Geriatrics, Hospital Santorso, Schio, Italy

<sup>d</sup>Regional Epidemiological Service, Padua, Italy

<sup>e</sup>Chair of Clinical Nutrition, University of Padua, Italy

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 30 May 2012

Accepted 30 November 2012

### Keywords:

Epidemiology

Human

Population

Cerebrovascular

Risk

Fiber

Fibre

Cholesterol

Blood pressure

## SUMMARY

**Background & aims:** This research was aimed at clarifying whether high dietary fiber intake has an impact on incidence and risk of stroke at a population level.

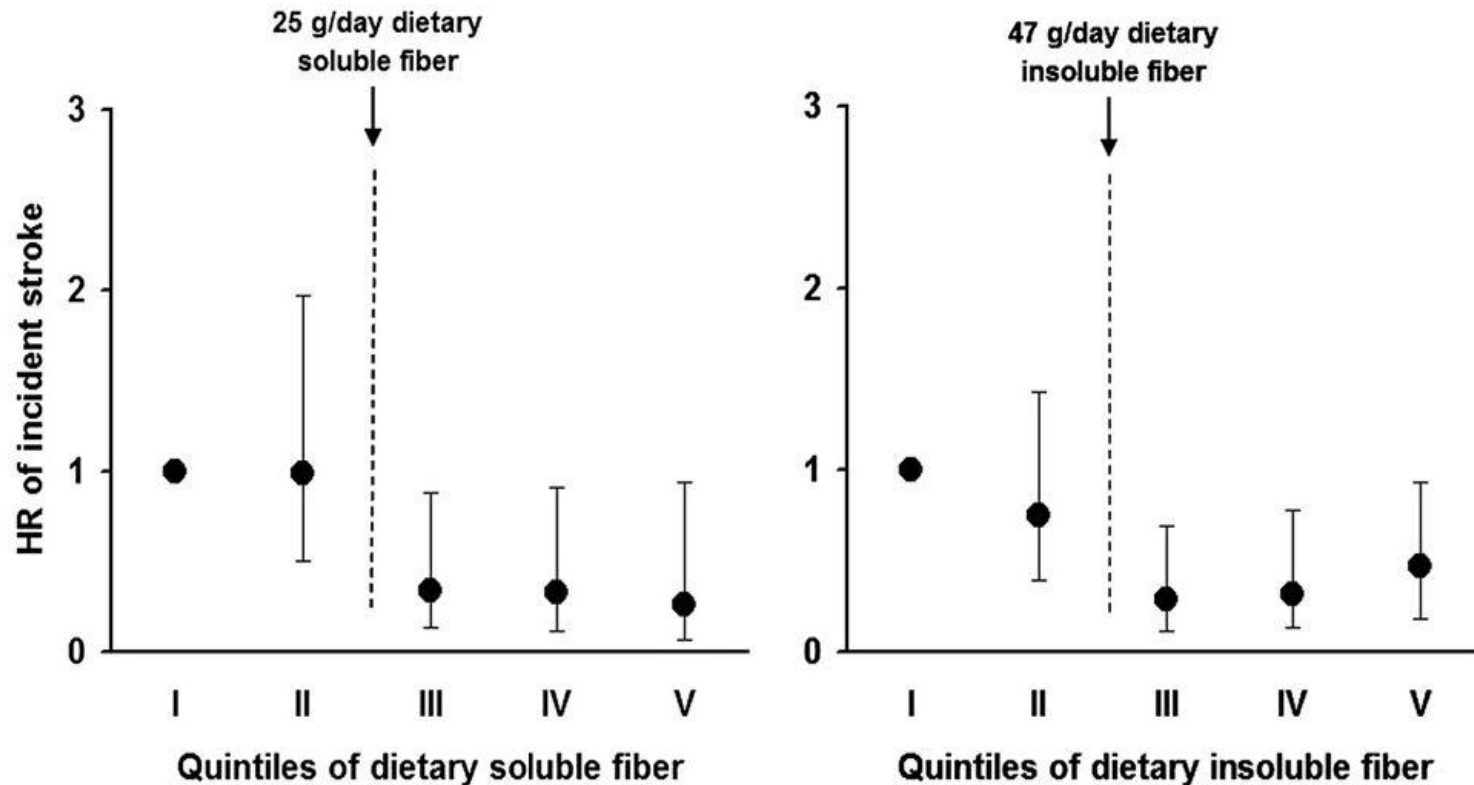
**Methods:** In 1647 unselected subjects, dietary fiber intake (DFI) was detected in a 12-year population-based study, using other dietary variables, anagraphics, biometrics, blood pressure, heart rate, blood lipids, glucose, insulin, uricaemia, fibrinogenaemia, erythrocytation rate, diabetes, insulin resistance, smoking, pulmonary disease and left ventricular hypertrophy as covariables.

**Results:** In adjusted Cox models, high DFI reduced the risk of stroke. In analysis based on quintiles of fiber intake adjusted for confounders, HR for incidence of stroke was lower when the daily intake of soluble fiber was >25 g or that of insoluble fiber was >47 g. In multivariate analyses, using these values as cut-off of DFI, the risk of stroke was lower in those intaking more than the cut-off of soluble (HR 0.31, 0.17–0.55) or insoluble (HR 0.35, 0.19–0.63) fiber. Incidence of stroke was also lower (–50%,  $p < 0.003$  and –46%,  $p < 0.01$ , respectively).

**Conclusions:** Higher dietary DFI is inversely and independently associated to incidence and risk of stroke in general population.

© 2012 Elsevier Ltd and European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. All rights reserved.

# High dietary fiber intake prevents stroke at a population level in a 12-yr longitudinal study



Hazard ratios (HR) of incident stroke in the 5 quintiles of intake of dietary fiber among 1447 men and women from general population. The HR are significantly lower in the 3rd, 4th and 5th quintile of both soluble and insoluble fiber intake. The limits between 2nd and 3rd tertile (25 mg/day of soluble and 47 mg/day of insoluble fiber intake) are indicated by dashed lines. The multivariate Cox analysis is adjusted for age, gender, smoking, diabetes, arterial hypertension, hyperuricaemia, obesity, left ventricular hypertrophy, dyslipidaemia, chronic pulmonary disease, and dietary intake of lipids, carbohydrates, proteins, caffeine and ethanol.



# High dietary fiber intake prevents stroke at a population level in a 12-yr longitudinal study

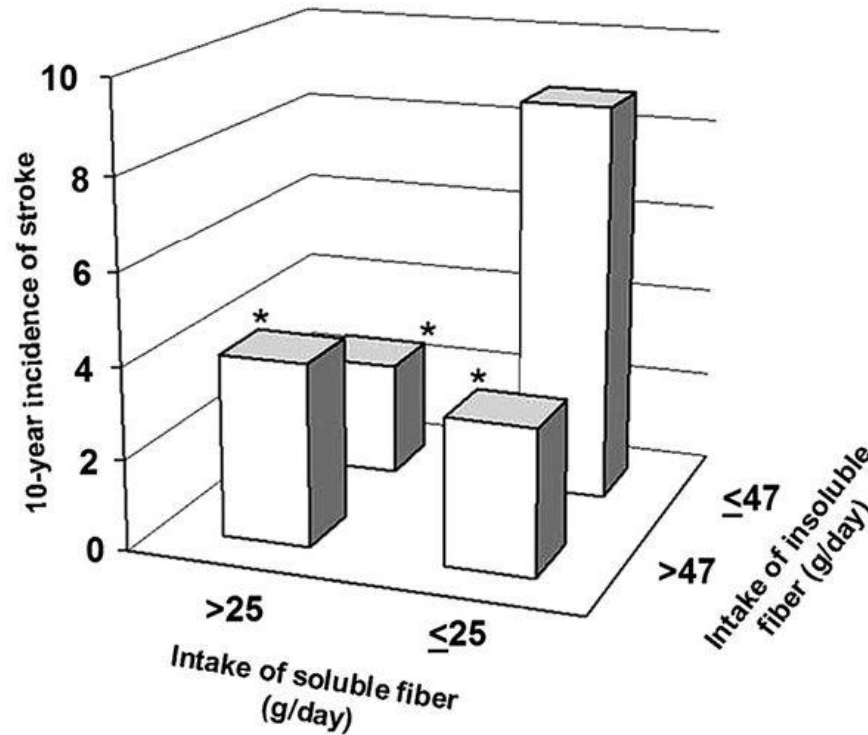


Fig. 2. Ten-year incidence of stroke in relation to dietary fiber intake. The 747 subjects intaking low doses of soluble and insoluble fiber have the highest incidence, while those consuming high doses of fiber (soluble or insoluble or both) have lower incidence. Being in the group consuming high-soluble *and* high-insoluble fiber does not offer a particular advantage. \* $p < 0.03$  vs. those having the highest incidence.

# High dietary fiber intake prevents stroke at a population level in a 12-yr longitudinal study (Casiglia E., Spinella P., Palatini P., et al. - Clin Nutr ,2013)

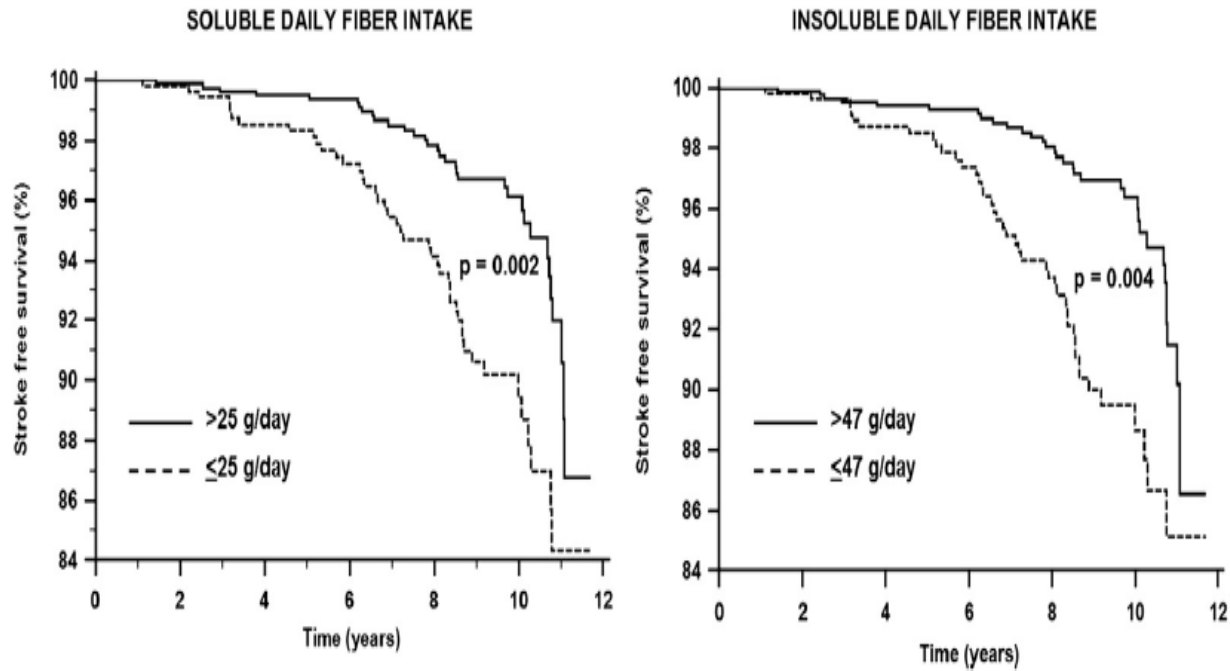


Fig. 3. Kaplan–Meier analysis of stroke-free survival in relation to the cut-off values of soluble and insoluble fiber, as previously determined through multivariate analysis among 1447 men and women from general population.

# Apporto di fibra e rischio di stroke nelle donne

## NUTRITION EPIDEMIOLOGY HIGHLIGHTS ORIGINAL ARTICLE

### Dietary fibre intake and risk of ischaemic and haemorrhagic stroke in the UK Women's Cohort Study

DE Threapleton<sup>1</sup>, VJ Burley<sup>1</sup>, DC Greenwood<sup>2</sup> and JE Cade<sup>1</sup>

**BACKGROUND:** Stroke risk is modifiable through many risk factors, one being healthy dietary habits. Fibre intake was associated with a reduced stroke risk in recent meta-analyses; however, data were contributed by relatively few studies, and few examined different stroke types.

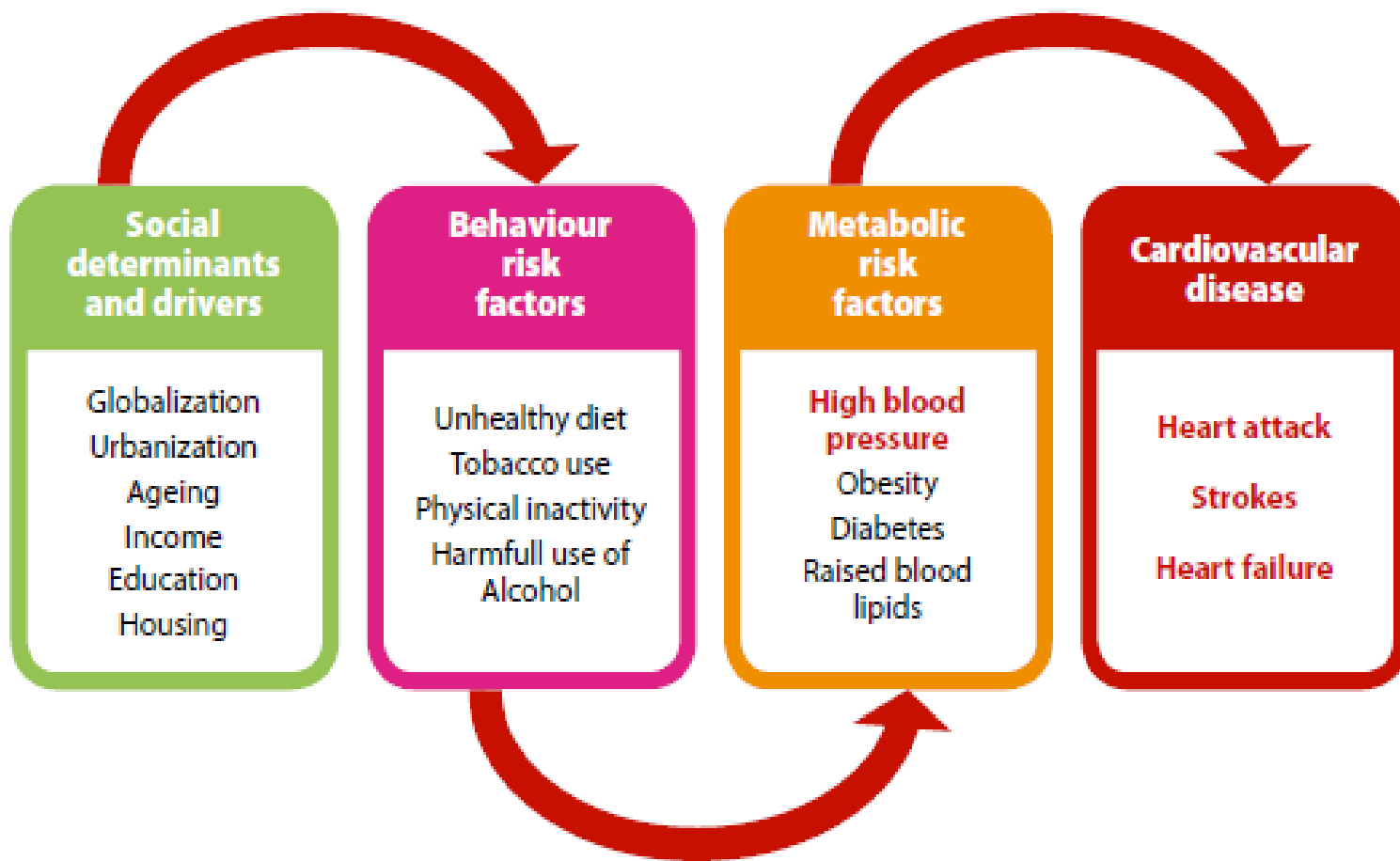
**METHODS:** A total of 27 373 disease-free women were followed up for 14.4 years. Diet was assessed with a 217-item food frequency questionnaire and stroke cases were identified using English Hospital Episode Statistics and mortality records. Survival analysis was applied to assess the risk of total, ischaemic or haemorrhagic stroke in relation to fibre intake.

**RESULTS:** A total of 135 haemorrhagic and 184 ischaemic stroke cases were identified in addition to 138 cases where the stroke type was unknown or not recorded. Greater intake of total fibre, higher fibre density and greater soluble fibre, insoluble fibre and fibre from cereals were associated with a significantly lower risk for total stroke. For total stroke, the hazard ratio per 6 g/day total fibre intake was 0.89 (95% confidence intervals: 0.81–0.99). Different findings were observed for haemorrhagic and ischaemic stroke in healthy-weight or overweight women. Total fibre, insoluble fibre and cereal fibre were inversely associated with haemorrhagic stroke risk in overweight/obese participants, and in healthy-weight women greater cereal fibre was associated with a lower ischaemic stroke risk. In non-hypertensive women, higher fibre density was associated with lower ischaemic stroke risk.

**CONCLUSIONS:** Greater total fibre and fibre from cereals are associated with a lower stroke risk, and associations were more consistent with ischaemic stroke. The different observations by stroke type, body mass index group or hypertensive status indicates potentially different mechanisms.

*European Journal of Clinical Nutrition* (2015) **69**, 467–474; doi:10.1038/ejcn.2014.260; published online 3 December 2014

Figure 6.4 Main contributory factors to high blood pressure and its complications (3)



**Box I.1 Voluntary global targets for prevention and control of noncommunicable diseases to be attained by 2025**



(1) A 25% relative reduction in the overall mortality from cardiovascular diseases, cancer, diabetes, or chronic respiratory diseases



(2) At least 10% relative reduction in the harmful use of alcohol, as appropriate, within the national context



(3) A 10% relative reduction in prevalence of insufficient physical activity



(4) A 30% relative reduction in mean population intake of salt/sodium



(5) A 30% relative reduction in prevalence of current tobacco use



(6) A 25% relative reduction in the prevalence of raised blood pressure or contain the prevalence of raised blood pressure, according to national circumstances



(7) Halt the rise in diabetes and obesity



(8) At least 50% of eligible people receive drug therapy and counselling (including glycaemic control) to prevent heart attacks and strokes



(9) An 80% availability of the affordable basic technologies and essential medicines, including generics, required to treat major noncommunicable diseases in both public and private facilities

# Diet and cancer risk



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

## Cancer Epidemiology

The International Journal of Cancer Epidemiology, Detection, and Prevention

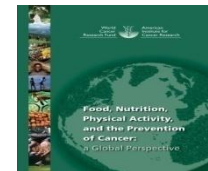
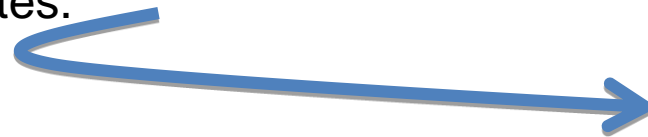
journal homepage: [www.cancerepidemiology.net](http://www.cancerepidemiology.net)



## European Code against Cancer 4th edition: Diet and cancer<sup>☆</sup>

Teresa Norat<sup>a</sup>, Chiara Scoccianti<sup>b</sup>, Marie-Christine Boutron-Ruault<sup>c</sup>, Annie Anderson<sup>d</sup>,  
Franco Berrino<sup>e</sup>, Michele Cecchini<sup>f,1</sup>, Carolina Espina<sup>b</sup>, Tim Key<sup>g</sup>, Michael Leitzmann<sup>h</sup>,  
Hilary Powers<sup>i</sup>, Martin Wiseman<sup>j</sup>, Isabelle Romieu<sup>b,\*</sup>

The most extensive review of the existing evidence on diet and cancer is the 2007 World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) report and its subsequent updates.



# European Code Against Cancer

## 12 WAYS TO REDUCE YOUR CANCER RISK

- 1) Non fumare e non fare uso di tabacco in alcuna forma.
- 2) Rendi la tua casa “smoke free”, e promuovi politiche che eliminino il fumo nel tuo posto di lavoro.
- 3) Impegnati per mantenere un peso corporeo nei limiti di norma.
- 4) Sii attivo nella vita quotidiana, limita il tempo che passi stando seduto.
- 5) **Mantieni una sana alimentazione:**
  - mangia molti cereali integrali, legumi, frutta e verdura.**
  - limita i cibi ipercalorici (cibi contenenti alte quantità di zucchero e grassi) ed evita le bibite zuccherate.**
  - evita gli insaccati e le carni lavorate, limita la carne rossa e i cibi contenenti molto sale.**
- 6) Se bevi bevande alcoliche, limitane il consumo.
- 7) Evita di esporti troppo al sole, soprattutto per i bambini. Usa sistemi di protezione dal sole ed evita i lettini abbronzanti.
- 8) Segui le istruzioni di sicurezza sul posto di lavoro per limitare la tua esposizione ad agenti cancerogeni.
- 9) Valuta a che livello di radiazioni naturali da radon sei esposto nella tua casa, ed adoperati per ridurre tale livello.
- 10) Per le donne:
  - l'allattamento al seno riduce il rischio di cancro nella mamma. Se puoi allatta il tuo bambino.
  - le terapie ormonali sostitutive aumentano il rischio di alcuni tumori per cui, ove possibile, limitane l'uso.
- 11) Assicurati che i tuoi figli prendano parte ai programmi di vaccinazione per:
  - epatite B (per i neonati)
  - il papillomavirus (HPV) (per le ragazze)
- 12) Prendi parte ai programmi organizzati di **screening** per:
  - cancro del colon (uomini e donne)**
  - cancro alla mammella (donne)
  - cancro della cervice uterina (donne)




## 2011, WCRF/AICR

- Ha modificato, elevandolo e portandolo a “**convincing**”, il grado di “evidence” per l’azione preventiva della fibra nei confronti del cancro del colon-retto(CRC) .

**WCRF/AICR: Colorectal Cancer Report. Food, nutrition, physical activity and the prevention of colorectal cancer 2011.** This report provides the recent evidence on colorectal cancer from the Continuous Update Project

**Table 1**

Dietary exposures and their impact on colorectal cancer risk by level of evidence and increases/decreases effects.

| Level of evidence       | Increases risk   | Decreases risk                               |
|-------------------------|--|--|
| Convincing              | Red meat and processed meat  |  |
| Convincing              | Body fat   |  |
| Convincing              | Abdominal fat  |  |
| Convincing              | Alcoholic drinks (men)   |  |
| Probable                | Alcoholic drinks (women)   |  |
| Limited – suggestive    | Foods containing iron, animal fats, sugar and cheese                               |  |
| <b>Convincing</b>       |  | Foods containing dietary fiber               |
| Probable                |  | Garlic, milk, calcium                        |
| Limited – suggestive    |  | Fruits, non-starchy vegetables and vitamin D |
| Limited – no conclusion | Fish, glycaemic index, folate, dietary pattern, vitamin C, vitamin E, selenium     |  |

# Schema del potenziale meccanismo d'azione della fibra nella prevenzione del CCR

R. Baena, P. Salinas / *Maturitas* 80 (2015) 258–264

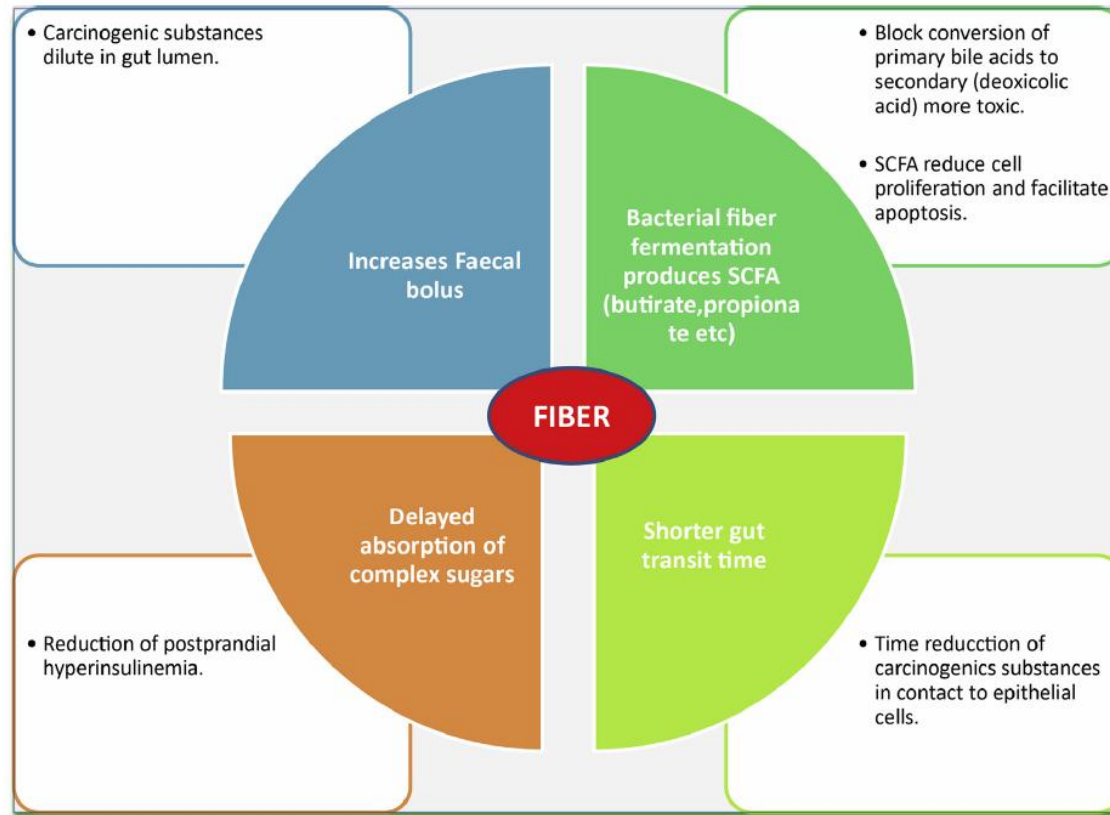


Fig. 1. Scheme of potential mechanisms of protection of fiber in colorectal cancer. SCFA, short-chain fatty acids.

# QUALI STRUMENTI ?



- Educazione alimentare
- Diete di singoli e comunità



- Assicurare i fabbisogni nutrizionali dell'organismo
- Prevenire le patologie correlate all'alimentazione

# LINEE GUIDA PER UNA SANA ALIMENTAZIONE ITALIANA (INRAN)

## EDIZIONE 1986 n.7 direttive

Attenti al vostro peso

Meno grasso e colesterolo

→ Più amido e più fibra

I dolci: come e quanti

Il sale? Meglio poco

Alcool: se sì con moderazione

Come e perché variare

## REVISIONE 1997 n.7 direttive

Controlla il peso e mantieniti  
sempre attivo

Quanti grassi, quali grassi

→ Più cereali, legumi, ortaggi e  
frutta

Zuccheri e dolci: come e quanti

Il sale? Meglio non eccedere

Bevande alcoliche: se sì con  
moderazione

Come e perché variare

## REVISIONE 2003 n. 10 direttive

Controlla il peso e mantieniti  
sempre attivo

Grassi: scegli la qualità e limita  
la quantità

→ Più cereali, legumi, ortaggi e  
frutta

Zuccheri e dolci, bevande  
zuccherate: nei giusti limiti

Il sale? Meglio poco

Bevande alcoliche: se sì solo in  
quantità limitata

Varia spesso le tue scelte a  
tavola

Bevi ogni giorno acqua in  
abbondanza

Consigli speciali per persone  
speciali

La sicurezza dei cibi dipende  
anche da te

# MODELLO ALIMENTARE MEDITERRANEO

BMJ

Adherence to Mediterranean diet and health status:  
meta-analysis

Sofi F. et al BMJ 2008; 337:a1344

Greater adherence to a Mediterranean diet confers a significant protection for overall mortality, as well as cardiovascular disease mortality and incidence of cancer and degenerative diseases.

# Modelli di alimentazione mediterranea



High intakes of beneficial components:

- Vegetables
- Legumes (pulses)
- Fruits and nuts
- Whole grains
- Fish and other seafood

Olive oil (a high ratio of monounsaturated lipids to saturated fats) as the predominant oil

Low intakes of:

- Meat
- Poultry
- Dairy products
- Sugar containing products

Sarebbe meglio parlare di modelli di alimentazione mediterranea

# Alimentazione mediterranea e fibra

- Consumo prevalente di olio d'oliva
- Consumo elevato di legumi
- Consumo elevato di cereali, meglio integrali
- Consumo elevato di frutta, di noci
- Consumo elevato di vegetali
- Consumo moderato di derivati del latte
- Consumo da moderato ad elevato di pesce
- Consumo basso di carne e prodotti carnei
- Consumo moderato di vino (se accettato)

(da Trichopoulou A. 2003 modificato)





ATTIVITA' FISICA | CONVIVIALITA' | STAGIONALITA' | PRODOTTI LOCALI

# Dietary Guidelines for Americans

## Box. Guidelines and Supporting Key Recommendations of the 2015-2020 Dietary Guidelines for Americans

### Guidelines (Abbreviated)

Follow a healthy eating pattern across the life span.  
Focus on variety, nutrient density, and amount.  
Limit calories from added sugars and saturated fats and reduce sodium intake.  
Shift to healthier food and beverage choices.  
Support healthy eating patterns for all.

### Key Recommendations

Follow a healthy eating pattern that accounts for all foods and beverages within an appropriate calorie level. A healthy eating pattern includes

A variety of vegetables from all of the subgroups—dark green, red and orange, legumes (beans and peas), starchy, and other  
Fruits, especially whole fruits  
Grains, at least half of which are whole grains  
Fat-free or low-fat dairy, including milk, yogurt, cheese, and fortified soy beverages  
A variety of protein foods, including seafood, lean meats and poultry, eggs, legumes (beans and peas), and nuts, seeds, and soy products  
Oils

A healthy eating pattern limits saturated fats and *trans* fats, added sugars, and sodium.

Key recommendations that are quantitative are provided for several components of the diet of particular public health concern that should be limited.

Consume less than 10% of calories per day from added sugars.  
Consume less than 10% of calories per day from saturated fats.  
Consume less than 2300 mg/d of sodium.

If alcohol is consumed, it should be consumed in moderation—up to 1 drink per day for women and up to 2 drinks per day for men—and only by adults of legal drinking age.

The Dietary Guidelines also include a key recommendation to meet the *Physical Activity Guidelines for Americans*.<sup>4</sup>

## Dietary Guidelines for Americans

JAMA February 2, 2016 Volume 315, Number 5

## LARN 2014 IV: RIASSUNTO DELLE PRINCIPALI RACCOMANDAZIONI SU CARBOIDRATI E FIBRA ALIMENTARE

|   | WHO (2003)                   | ESPGHAN (2003) (età pediatrica) | PAESI NORDICI NNR (2004) | Francia AFSSA (2001) | Olanda (2001;2006)  | Paesi di lingua tedesca D-A-CH (2008) | UK DoH (1991)                        | USA IoM (2005)                 | EU EFSA (2010)   |
|---|------------------------------|---------------------------------|--------------------------|----------------------|---|---------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|--|
| <b>CHO (%En)<sup>a</sup></b>                | 55-75% (50-75%) <sup>b</sup> |                                 | 50-60%                   | 50-55%               | 40% <sup>c</sup>  | 25% <sup>c</sup> >50% <sup>d</sup>    | 47% <sup>c</sup><br>37% <sup>e</sup> | 45-65% (130g/die) <sup>c</sup> | 45-60%   |
| <b>ZUCCHERI (%En)<sup>f</sup></b>           | <10% <sup>g</sup>            |                                 | <10% <sup>h</sup>        | nd                   | nd  | nd                                    | <10%                                 | <25% <sup>h</sup>              | nd   |
| <b>FIBRA ALIMENTARE (g/die)<sup>d</sup></b> | >25                          | >10                             | 25-35 (3,0g/MJ)          | 25-30                | 3,4g /(MJ)<br>1-3 aa: 2,8<br>4-8 aa: 3,0<br>9-13 aa: 3,2<br>14-18 aa: 3,4 | 30 (M:2,4 g/MJ; F: 3,0 g/MJ)          | 18j<br>20j,k<br>32j, <sup>f</sup>    | M38;F25 (3,4g/MJ)              | Adulti :25<br>1-3 aa : 10<br>4-6 aa: 14<br>7-10 aa: 16<br>11-14 aa: 19<br>15-17 aa: 21 |

<sup>g</sup> zuccheri aggiunti + zuccheri da miele, sciroppi e succhi;

<sup>h</sup> zuccheri aggiunti (tranne zuccheri da latte);

J NSP (non-starch polysaccharides);

K NSP da cereali +frutta+verdure.

Nd: non stabilito      % En: percentuale dell'energia totale della dieta

# LARN 2014 IV PRINCIPALI CLASSI DI CARBOIDRATI

| Grado di polimerizzazione (DP) | Sottogruppo                                   | Componenti  | Digeribilita' |
|--------------------------------|---|---|---------------|
| <b>Zuccheri (1-2)</b>          | Monosaccaridi                                 | Glucosio, galattosio, fruttosio*  | + (-)         |
|                                | Disaccaridi                                   | Saccarosio, maltosio, lattosio**  | + (-)         |
|                                | Polialcoli                                    | Sorbitolo, mannitolo, xilitolo, lattitolo, eritrolo ecc.  | + /-          |
| <b>Oligosaccaridi (3-9)</b>    | Malto-oligosaccaridi                          | Maltodestrine   | +             |
|                                | Altri oligosaccaridi                          | Frutto-oligosaccaridi (FOS), Galatto-oligosaccaridi (GOS) Oligosaccaridi da legumi (raffiniosio, stachioso, verbaschiosio), polidestrosio | -             |
| <b>Polisaccaridi (&gt;9)</b>   | Glicogeno                                     | Glicogeno   | +             |
|                                | Amido   | Amilosio, amilopectina  | + (-)         |
|                                | Amido Resistente                              | RS1, RS2, RS3, RS4  | -             |
|                                | Polisaccaridi non Amidacei (Fibra Alimentare) | Cellulosa, emicellulose, pectine, gomme, inulina  | -             |

\*L'ASSORBIMENTO DEL FRUTTOSIO è LIMITATO PER DOSI >50G

\*\* LA DIGERIBILITA' DEL LATTOSIO DIPENDE DALL'ATTIVITA' INDIVIDUALE DELLA LATTASI



# Carboidrati e fibra

Società Italiana di Nutrizione Umana-SINU, 2014

LARN - Livelli di assunzione di riferimento per la popolazione italiana: CARBOIDRATI E FIBRA ALIMENTARE.

| LARN PER CARBOIDRATI E FIBRA ALIMENTARE |  |   |  |
|---|--|---|--|
| Componente                              | SDT<br>Obiettivo nutrizionale per la prevenzione   | AI<br>Assunzione adeguata               | RI<br>Intervallo di riferimento per l'assunzione di macronutrienti |
| <b>Carboidrati totali</b>               | Prediligere fonti alimentari amidacee a basso GI in particolare quando gli apporti di carboidrati disponibili si avvicinano al limite superiore dell'RI. Tuttavia, limitare gli alimenti in cui la riduzione del GI è ottenuta aumentando il contenuto in fruttosio o in lipidi.   |   | 45-60% En*   |
| <b>Zuccheri **</b>                      | Limitare il consumo di zuccheri a <15% En. Un apporto totale >25% En (95° percentile di introduzione nella dieta italiana) è da considerare potenzialmente legato a eventi avversi sulla salute. Limitare l'uso del fruttosio come dolcificante. Limitare l'uso di alimenti e bevande formulati con fruttosio e sciroppi di mais ad alto contenuto di fruttosio. | nd                                      | nd   |
| <b>Fibra alimentare</b>                 | Preferire alimenti naturalmente ricchi in fibra alimentare quali cereali integrali, legumi, frutta e verdura. Negli adulti, consumare almeno 25 g/die di fibra alimentare anche in caso di apporti energetici <2000 kcal/die.  | Età evolutiva: 8,4 g/1000 kcal (2 g/MJ) | Adulti: 12,6-16,7 g/1000 kcal (3-4 g/MJ)                           |

I LARN indicati in tabella fanno riferimento agli apporti medi per un ragionevole intervallo di tempo. L'evidenza scientifica non consente di definire il livello massimo tollerabile di assunzione (UL) per nessuno dei gruppi di interesse.

GI: indice glicemico; % En: percentuale dell'energia totale della dieta; nd: non disponibile.

\* un apporto minimo di carboidrati disponibili di 2 g/kg di peso corporeo (desiderabile) xdie è sufficiente per prevenire la chetosi; il limite superiore dell'intervallo di introduzione pari al 65% En può essere accettato in condizioni di elevato dispendio energetico da attività fisica intensa.

\*\* comprendono gli zuccheri naturalmente presenti in latte, frutta e verdura, e gli zuccheri aggiunti.

# LARN :alcuni dati di confronto..

## LARN 1996

1. **Fibra:** 30 g/die per gli adulti; nei bambini/anziani si consiglia 0,5 g/die/kg di peso corporeo
2. La quantità ottimale di **carboidrati** nella dieta non è facilmente definibile, anche se l'adesione alle raccomandazioni relative ai fabbisogni in proteine e lipidi porterebbe la percentuale di energia che può derivare dai carboidrati a livelli che variano dal 55 al 65% dell'energia totale della dieta. Negli adulti il livello di zuccheri semplici nella dieta non dovrebbe superare il 10-12% dell'energia giornaliera
3. **Lipidi:** apporto lipidico del 35-40% dell'energia totale fino al secondo anno di vita, del 30% fino all'adolescenza e del 25% nell'età adulta; PUFA n-6 fino al 1-2% delle calorie e PUFA n-3 lo 0,2-0,5%; acidi grassi trans non dovrebbero superare i 5g/die

## LARN 2012-2014

1. **Fibra.** introduzione sin dallo svezzamento; per gli adulti almeno 25 g/die ;  
**AI età evolutiva (8,4 gr/1000kcal)**
1. **zuccheri semplici** < 15% introito totale; se >25% potenzialmente legato ad avventi avversi per la salute (non è stato identificato UL), Limitare fruttosio come dolcificante
2. RI per i **lipidi** 20-35% per gli adulti e AI del 35-40% nei primi 3 anni di vita;  
per gli adulti RI per PUFA n-6 = 4-8% dell'energia totale e PUFA n-3 = 0,5-2%;  
SDT per acidi grassi trans il meno possibile e acidi saturi <10% energia totale.  
Nessuna indicazione come UL

# Considerazioni

- Favorire un' alimentazione prevalentemente vegetale con cereali non raffinati, legumi, ortaggi, frutta e verdure, sembra essere una buona misura preventiva per le malattie cardiovascolari ma anche per alcuni tipi di tumore ( colon-retto ma non solo!).
- Le frazioni indigeribili della fibra alimentare svolgono un importante ruolo funzionale, in particolare sul transito intestinale e sulla regolarizzazione dell'alvo e sull'ecosistema microbico intestinale.
- Alcune componenti della fibra alimentare svolgono probabilmente (ed in varia misura) un ruolo influenzando alcuni aspetti del metabolismo glucidico e lipidico.



Risultati dello studio: alimentazione degli italiani oggi (II)

| NUTRIENTI                     | NORD | CENTRO | SUD  | VALORE RACCOMANDATO |
|-------------------------------|------|--------|------|---------------------|
| Proteine (% kcal)             | 16,3 | 16,5   | 16,4 | 15-20               |
| Lipidi totali (% kcal)        | 35,5 | 34,7   | 35,0 | 20-30               |
| saturi (% kcal)               | 12,5 | 11,8   | 12,2 | <7                  |
| polinsaturi (% kcal)          | 4,3  | 4,1    | 4,1  | <10                 |
| Carboidrati totali (% kcal)   | 46,6 | 48,0   | 47,2 | 45-60               |
| carboidrati semplici (% kcal) | 21,4 | 20,4   | 20,5 | <10                 |
| Colesterolo (mg/giorno)       | 356  | 365    | 343  | <300                |
| Fibra (g/giorno)              | 18   | 19     | 19   | >25                 |
| Sodio (g/giorno)              | 2    | 2      | 2    | <2                  |
| Potassio (g/giorno)           | 3    | 3      | 3    | >4                  |

**Tabella 1.** Consumo medio di alcuni nutrienti rispetto alle calorie totali espresso in percentuale o in grammi/giorno e valori raccomandati (vedi riquadro «Lo stile alimentare sano»). Il consumo di sodio e potassio riportati nella tabella si riferiscono alla autodichiarazione attraverso il questionario EPIC.

Giampaoli, Simona, et al. "Comportamenti alimentari degli italiani: risultati dell'osservatorio epidemiologico cardiovascolare/health examination survey." *Epidemiol prev* 39.5-6 (2015): 373-379.

Nella tabella è riportato il consumo di alcuni nutrienti (espressi in %) e il confronto rispetto ai valori indicati dalla *Linee guida per una sana e corretta alimentazione 2003*. Appare evidente che **l'alimentazione italiana è attualmente sbilanciata** per:

- **Eccessivo consumo di lipidi**
- **Eccessivo consumo di zuccheri semplici** (doppio rispetto alle raccomandazioni!)
- **Elevata assunzione di colesterolo**
- **Insufficiente consumo di fibra**

## Come coprire al meglio l'assunzione di fibra alimentare ?

Le raccomandazioni dietetiche dovrebbero includere un mix di fibre solubili ed insolubili, **provenienti da fonti alimentari diverse.**

Ottime fonti alimentari di fibra sono : **cereali integrali, riso integrale, frutta, vegetali, legumi, noci, nocciole, semi.**

I livelli previsti dai LARN 2014 per la popolazione italiana:

**(tra 12,6 e 16,7g/1000 kcal per gli adulti e 8,4g/1000 kcal per l'età evolutiva )** sembrano adeguati e potrebbero contribuire **nell'adulto** a mantenere un peso fisiologico, a migliorare la sensibilità insulinica, a salvaguardare la funzionalità intestinale; **nell'età evolutiva** a contrastare l'eccesso ponderale e i quadri metabolici connessi, presenti in percentuali importanti della popolazione infantile ed adolescenziale.



- Preferire alimenti naturalmente ricchi in fibra alimentare quali cereali integrali, legumi, frutta e verdura.
- Negli adulti consumare almeno 25 g/die di fibra alimentare anche in caso di apporti energetici < 2000 kcal/die.

RI per adulti : 12,6-16,7 g/1000 kcal  
(3- 4 g/MJ)

# Considerazioni

- Un livello di introduzione di fibra alimentare compreso tra **12.6 e 16.7g/1000 kcal** come previsto dai LARN 2014 sembra essere adeguato come **raccomandazione** per l'età adulta .

(RI= Reference intake)

- L'indicazione a non ridurre l'introito a meno di **25g/die** anche con riduzione della quota calorica sembra essere condivisibile per la salvaguardia della funzionalità intestinale.

- Appare giustificata , la recente **indicazione** dei LARN sull'età evolutiva sull'esigenza di salvaguardare un introito adeguato di fibra (**8,4/1000 kcal**),

(AI= Adequate intake)

# Conclusioni

- L'indicazione dietetica di introdurre una adeguata quota di fibra alimentare può rappresentare la più importante (fra tutte) delle raccomandazioni nutrizionali e la sua applicazione potrebbe incidere nella riduzione delle patologie (non solo metaboliche e cardiovascolari ) e potrebbe riguardare le diverse età.
- L'esperienza clinica suggerisce che molti pazienti rispondano meglio al counseling dietetico che raccomanda **un aumento** di alcuni alimenti piuttosto che a quello focalizzato sulla riduzione di alimenti.
  - Alcuni dati della letteratura (Treapleton et al.2013, Baron 2013) sostengono che sarebbe sufficiente un **incremento dell'apporto di fibra alimentare di 7g/die per ridurre del 9% il rischio di primo evento cardiovascolare.**
- I **7g/die** sono facilmente ottenibili con una porzione di cereali integrali o con una porzione di legumi o da 2-4 porzioni di frutta e vegetali

**In conclusion :**

**“ EAT MORE FIBRE ”**

The likely benefits include a lower risk of  
cardiovascular disease

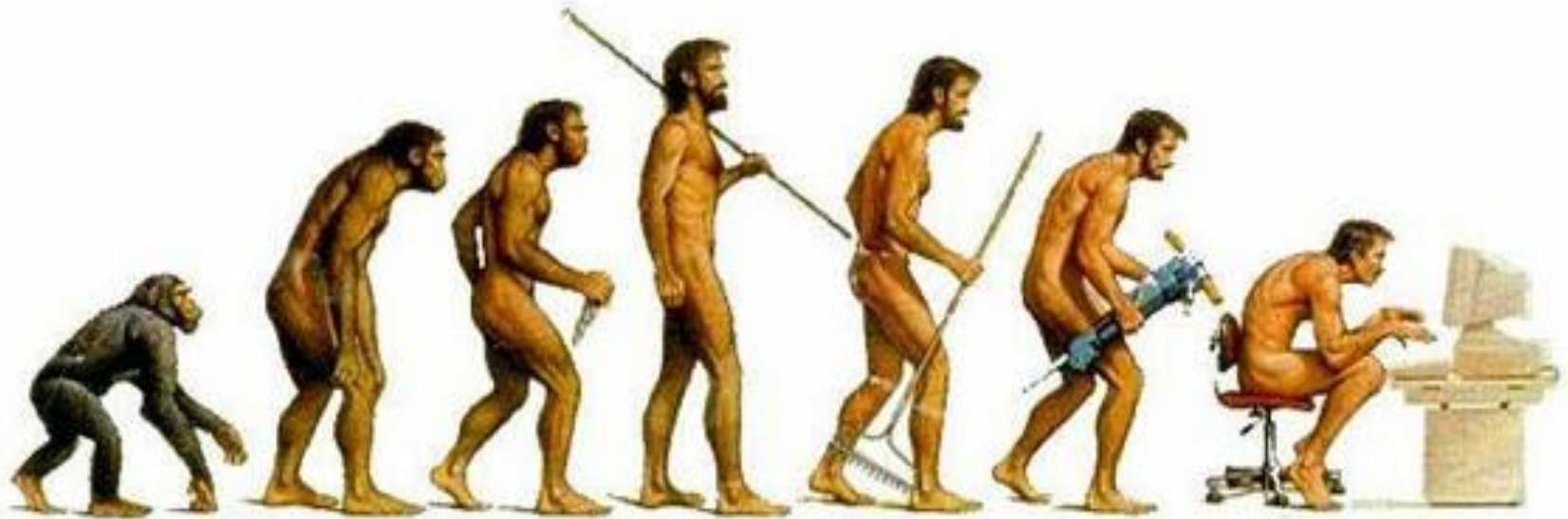
“The recommendation to consume diets with adequate amounts of dietary fibre may turn out to be the most important nutritional recommendation of all”.

Robert. B. Baron

Editorials, **BMJ/18January2014/Volume 348**

Physical inactivity

**Nella GENESI dell'eccesso ponderale qual è il contributo della ipoattività fisica (e quale quello dell'eccessivo apporto calorico?)**







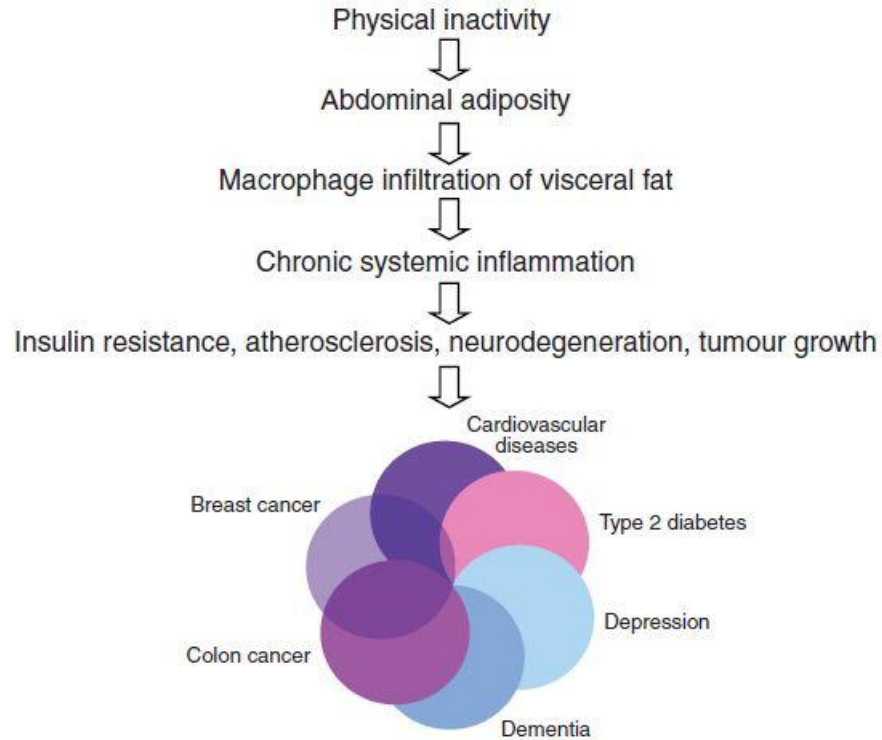


Fig. 2. Hypothesis: physical inactivity leads to the accumulation of visceral fat and consequently to the activation of a network of inflammatory pathways, which promote the development of insulin resistance, atherosclerosis, neurodegeneration and tumour growth, leading to the development of “the diseasome of physical inactivity”.

L'inattività fisica come base per lo sviluppo di patologie

# Muscolo ed esercizio

- Il muscolo scheletrico si distingue per la sua elevata plasticità ed è in grado di adattarsi a diversi stimoli fisiologici ; tra questi l'esercizio fisico risulta essere il più significativo.
- Un esercizio **aerobico** prolungato provoca una serie di cambiamenti muscolari, metabolici e morfologici, quali: **induzione della biogenesi mitocondriale** , trasformazione delle fibre veloci in lente ( con conseguente incremento significativo del metabolismo ossidativo della cellula e maggior utilizzo di substrati lipidici), maggiore densità capillare del muscolo e aumento della sensibilità insulinica

# Esercizio fisico e biogenesi mitocondriale

- La **biogenesi mitocondriale**, con un significativo incremento del numero e della capacità metabolica dei mitocondri, rappresenta uno degli effetti più significativi dell'esercizio fisico.
- Essa richiede il coinvolgimento di circa 1000-1500 geni (del DNA nucleare ed anche mitocondriale) ed il fine coordinamento di questo processo è regolato in maniera minuziosa dal **coattivatore 1-alfa (PGC-1a)**.
- Trattasi di un coattivatore trascrizionale che oltre a regolare la biogenesi mitocondriale e il metabolismo glucidico e lipidico della cellula muscolare, è importante anche nel determinare il tipo di fibra muscolare, esercitando la regolazione trascrizionale dei geni che codificano per le catene pesanti della miosina.

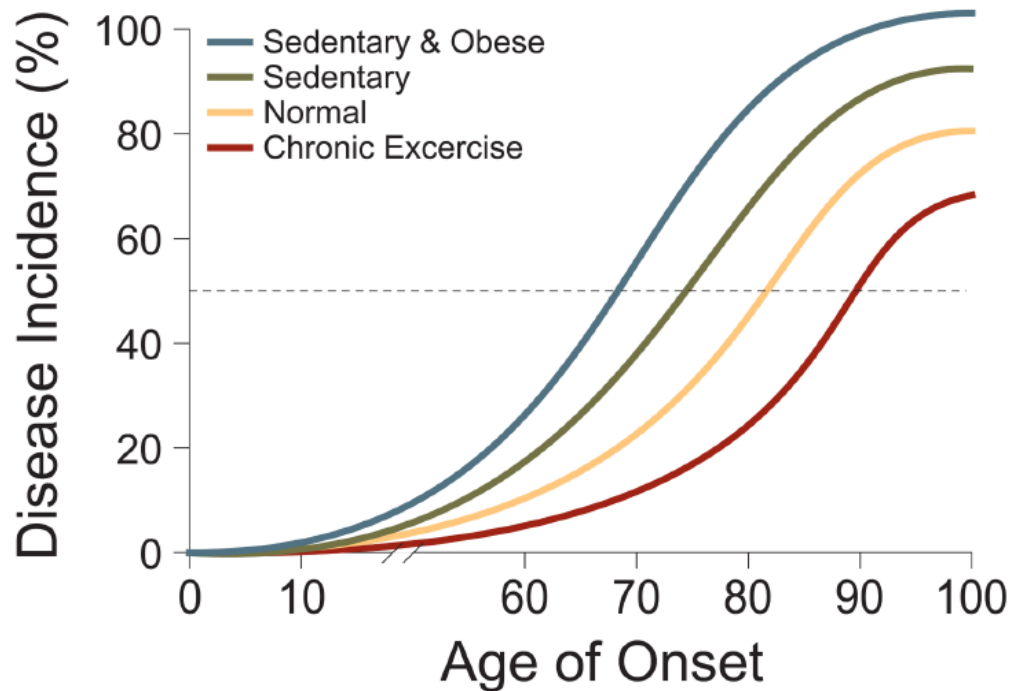
# PGC-1 alfa e metabolismo

- Il PGC-1-alfa (**peroxisome proliferator-activated receptor y co-activator 1 alfa**) è il principale fattore responsabile della conversione delle fibre dal tipo 2 al tipo 1, determinando la coattivazione del fattore di trascrizione MEF-2c e la successiva attivazione del programma trascrizionale e metabolico caratteristico delle fibre di tipo 1.
- A questo segue la conversione del metabolismo della cellula verso un condizione più ossidativa e attraverso il PGC-1-alfa l'esercizio fisico aerobico è responsabile anche dell'aumento dei trasportatori del glucosio (GLUT 4), inducendo un incremento significativo del trascritto e della proteina del trasportatore , sia in soggetti sani che insulino resistenti.

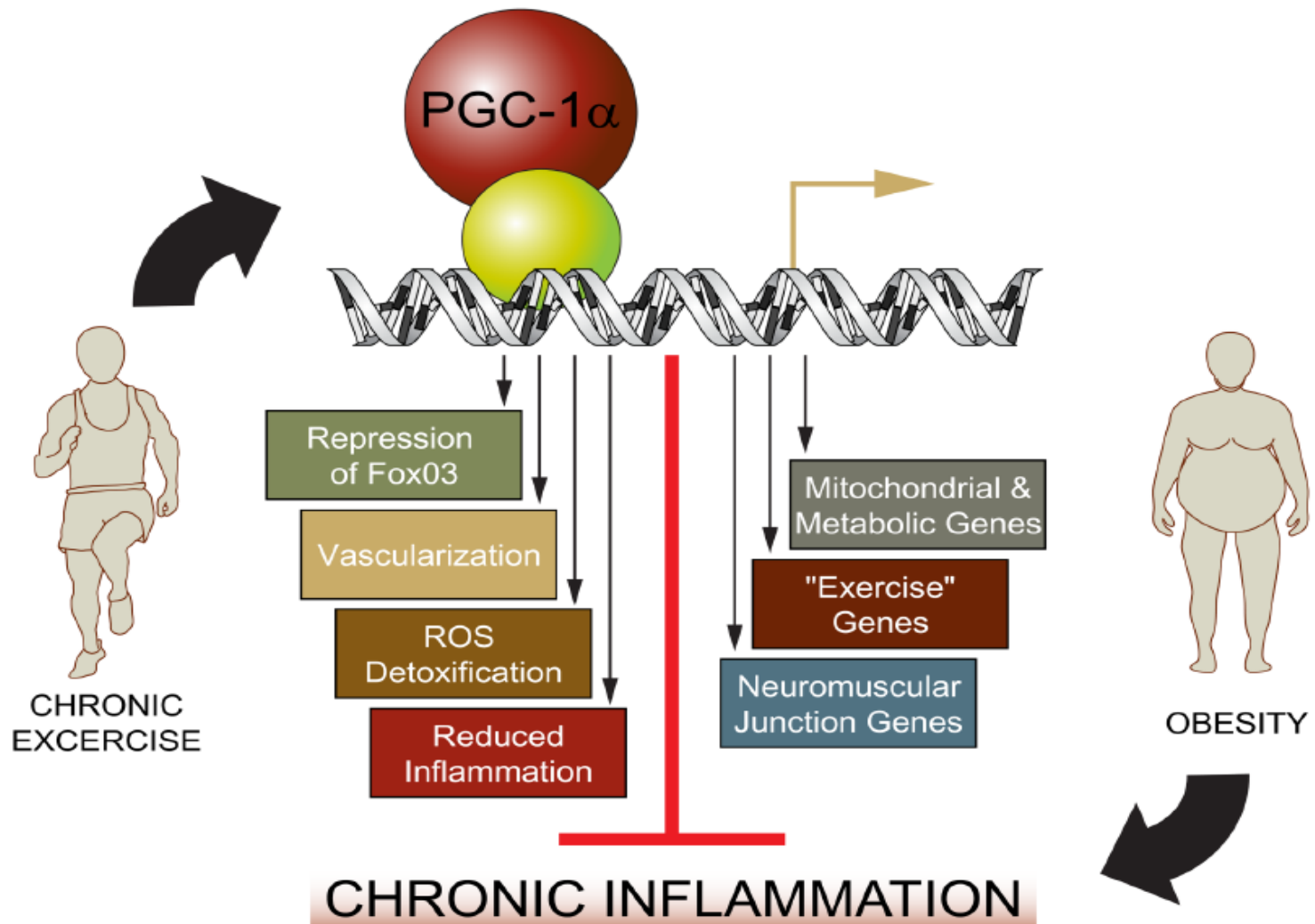
**The role of exercise and PGC1 $\alpha$  in inflammation and chronic disease**

Christoph Handschin<sup>1</sup> and Bruce M. Spiegelman<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Physiology and Zurich Center for Integrative Human Physiology (ZIHP), University of Zurich, CH-8057 Zurich, Switzerland <sup>2</sup>Dana-Farber Cancer Institute and Department of Cell Biology, Harvard Medical School, Boston, MA 02115, USA



**Figure 4. Inactivity and obesity are independent risk factors in the etiology of chronic diseases**  
 A theoretical depiction of how sedentary lifestyle and obesity lower the threshold for age of onset and disease incidence. Together, inactivity and obesity worsen the relative risk for developing chronic diseases.



**Figure 3. Protective effect of PGC-1 $\alpha$  on skeletal muscle**

The relative level of PGC-1 $\alpha$  in skeletal muscle is determined by physical activity. PGC-1 $\alpha$ , in turn, controls muscle fiber adaptation to exercise and confers a number of beneficial changes. As a result, a reduction of systemic inflammation is observed in exercised individuals, possibly mediated through elevation of PGC-1 $\alpha$ . In contrast, inactivity, and thus low skeletal muscle PGC-1 $\alpha$ , results in a chronic inflammatory state and thereby causes serious pathological consequences. This inactivity-driven systemic inflammation is further exacerbated by obesity.

# PGC 1- alfa

Controlla molti aspetti della funzione muscolare che sono collegati all'esercizio fisico che sono alla base della “**plasticità muscolare**”.

Aumenta nell'esercizio fisico cronico (muscolo allenato) rispetto al sedentario (tra un esercizio e l'altro) e questo riflette l'adattamento nel breve e nel lungo periodo per l'attività di endurance.



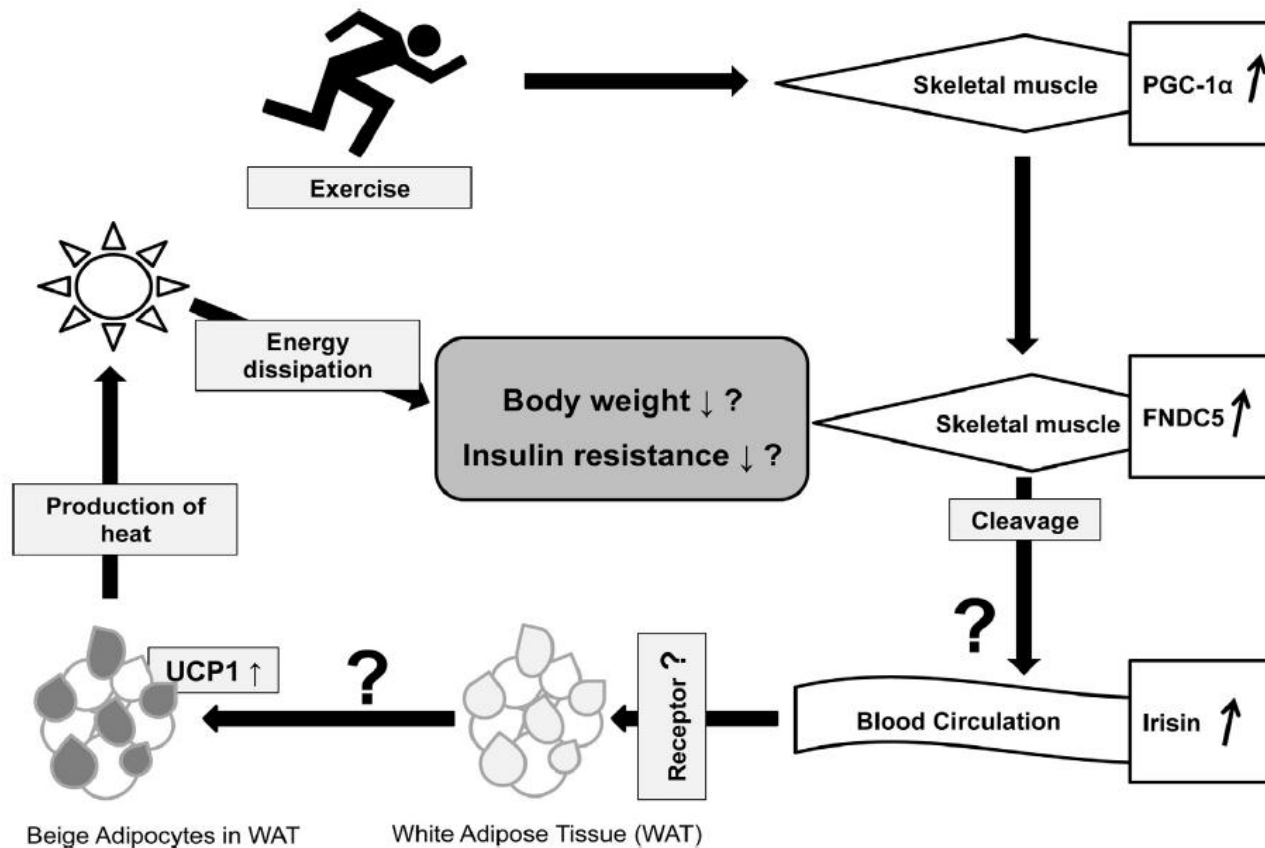
# Plasticità muscolare

- Questi cambiamenti nella plasticità muscolare determinata dall'esercizio cronico ( come ad es. la maggiore espressione di fibre ossidative) rendono ragione delle variazioni metaboliche che avvengono favorendo la spesa energetica.

# Esercizio fisico e tessuto adiposo

T. Hofmann et al. / Peptides 54 (2014) 89–100

91



**Fig. 1.** Proposed pathway of FNDC5/irisin to stimulate energy expenditure. Yet to be established pathways or mechanisms where controversial results have been reported are indicated with question marks.  $\uparrow$ , stimulation;  $\downarrow$ , reduction. *Abbreviations:* FNDC5, fibronectin type III domain containing protein 5; PGC-1 $\alpha$ , peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ ; UCP1, uncoupling protein 1; WAT, white adipose tissue.



## Review

## Irisin as a muscle-derived hormone stimulating thermogenesis – A critical update

Tobias Hofmann<sup>a</sup>, Ulf Elbelt<sup>a,b</sup>, Andreas Stengel<sup>a,\*</sup><sup>a</sup> Charité Center for Internal Medicine and Dermatology, Division of General Internal and Psychosomatic Medicine, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Berlin, Germany<sup>b</sup> Charité Center for Internal Medicine with Gastroenterology and Nephrology, Division of Endocrinology, Diabetes and Nutrition, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Berlin, Germany

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 5 December 2013

Received in revised form 18 January 2014

Accepted 18 January 2014

Available online 26 January 2014

## Keywords:

Brown adipose tissue

Exercise

FNDC5

Obesity

## ABSTRACT

The recently described myokine, irisin is cleaved from fibronectin type III domain containing protein 5 (FNDC5) and has been proposed to be secreted upon exercise to promote the browning of beige fat cells in white adipose tissue that results in enhanced thermogenesis and increased energy expenditure. The initial studies suggested irisin as a treatment option for obesity and associated diseases such as type 2 diabetes mellitus and stimulated further research. However, the results of subsequent studies investigating the regulation of irisin by different types of exercise are partly conflicting and effects were only shown in highly selective patient populations so far. Moreover, other parameters like body weight or fat free mass were shown to influence irisin adding more complexity to the mechanisms regulating this hormone. The present review will describe the discovery of irisin, its potential role in adipose tissue-mediated thermogenesis, its regulation by exercise and lastly, discuss current controversies and highlight gaps of knowledge to be filled by future studies.

© 2014 Elsevier Inc. All rights reserved.

## Contents

|      |   |    |
|------|---|----|
| 1.   | Identification of irisin, expression and regulation .....   | 90 |
| 1.1. | Identification of FNDC5 as muscle-derived protein to induce the browning of white adipose tissue..... | 90 |
| 1.2. | Structure of FNDC5 and processing to irisin .....   | 90 |
| 1.3. | Conservation of irisin across mammalian species .....   | 90 |
| 1.4. | Expression sites of FNDC5/irisin .....  | 90 |
| 1.5. | Browning of white adipose tissue and the proposed role of irisin .....                                | 90 |
| 1.6. | Regulation of FNDC5/irisin by exercise .....  | 91 |
| 2.   | Alteration of FNDC5/irisin in different diseases and possible implications .....                      | 95 |
| 2.1. | Alteration under conditions of long-term changes in body weight.....                                  | 95 |
| 2.2. | Alteration under conditions of impaired glucose homeostasis .....                                     | 95 |
| 2.3. | Alteration under other conditions .....   | 98 |
| 3.   | Gaps to fill .....  | 98 |
| 3.1. | Establishment and validation of antibodies .....  | 98 |
| 3.2. | Evaluation of the translation of human versus mouse FNDC5/irisin .....                                | 98 |
| 3.3. | Identification and regulation of the irisin receptor .....  | 98 |
| 3.4. | Identification of the molecular pathways regulating the processing of FNDC5 to irisin.....            | 98 |
| 3.5. | Identification of other functions of irisin .....   | 99 |
| 4.   | Summary and conclusion .....  | 99 |
|      | Conflicts of interest .....   | 99 |
|      | Acknowledgements .....  | 99 |
|      | References .....  | 99 |

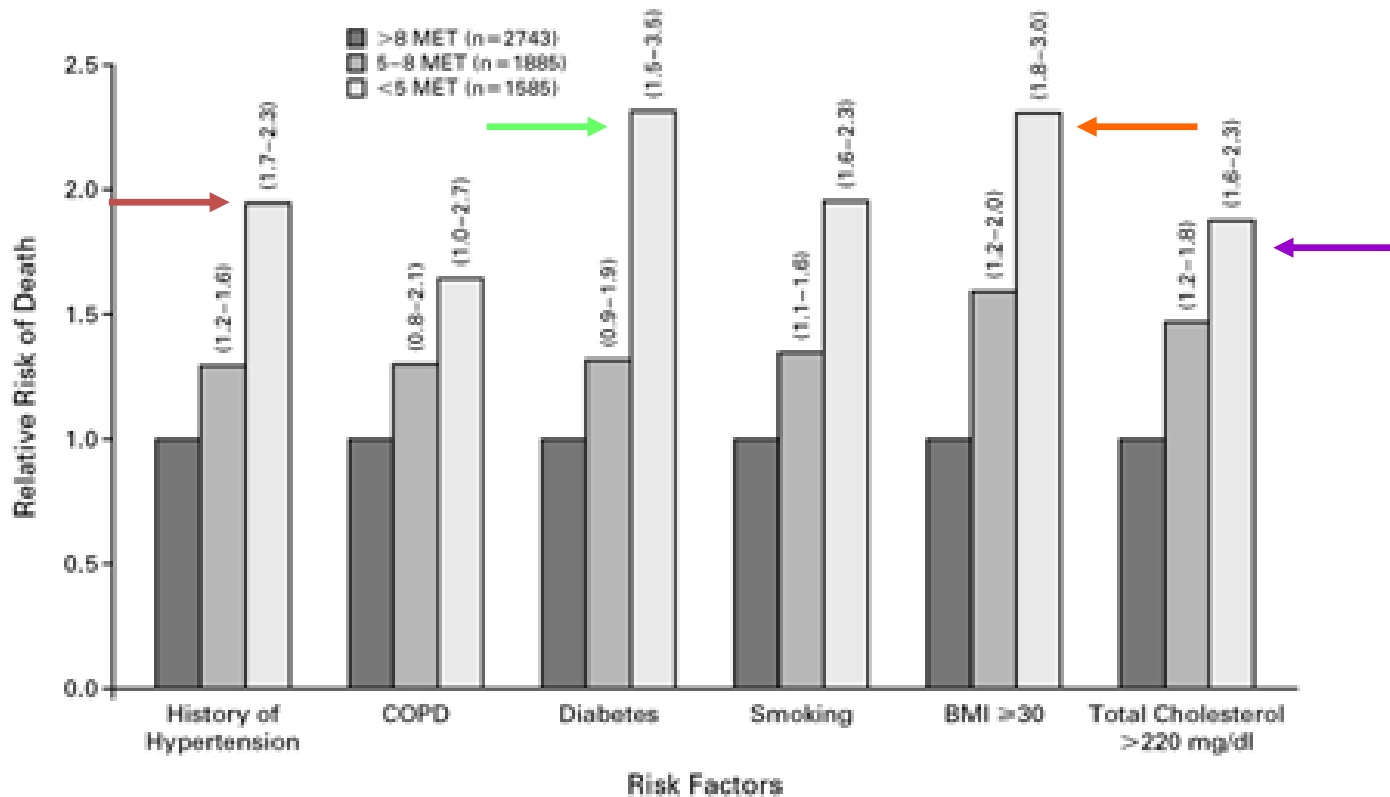
\* Corresponding author at: Charité Center for Internal Medicine and Dermatology, Division of General Internal and Psychosomatic Medicine, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany. Tel.: +49 30 450 553 002; fax: +49 30 450 553 900.

E-mail addresses: [a.stengel@gmx.de](mailto:a.stengel@gmx.de), [andreas.stengel@charite.de](mailto:andreas.stengel@charite.de) (A. Stengel).

# Sedentarietà e patologia

- Ad oggi uno stile sedentario costituisce il principale fattore di rischio per le patologie metaboliche più diffuse, incrementandone significativamente la morbilità e la mortalità.
- Il muscolo scheletrico rappresenta il principale sito di utilizzo dei substrati glucidici e lipidici nel nostro organismo (costituisce il 90% dei tessuti insulino-sensibili); il controllo della sua omeostasi riveste un ruolo estremamente importante nel controllo del metabolismo dell'intero organismo.

# Capacità fisica e mortalità da diversi fattori di rischio



Myers et al. N Engl J Med 346: 793, 2002

# MET

## UNITA' METABOLICA EQUIVALENTE

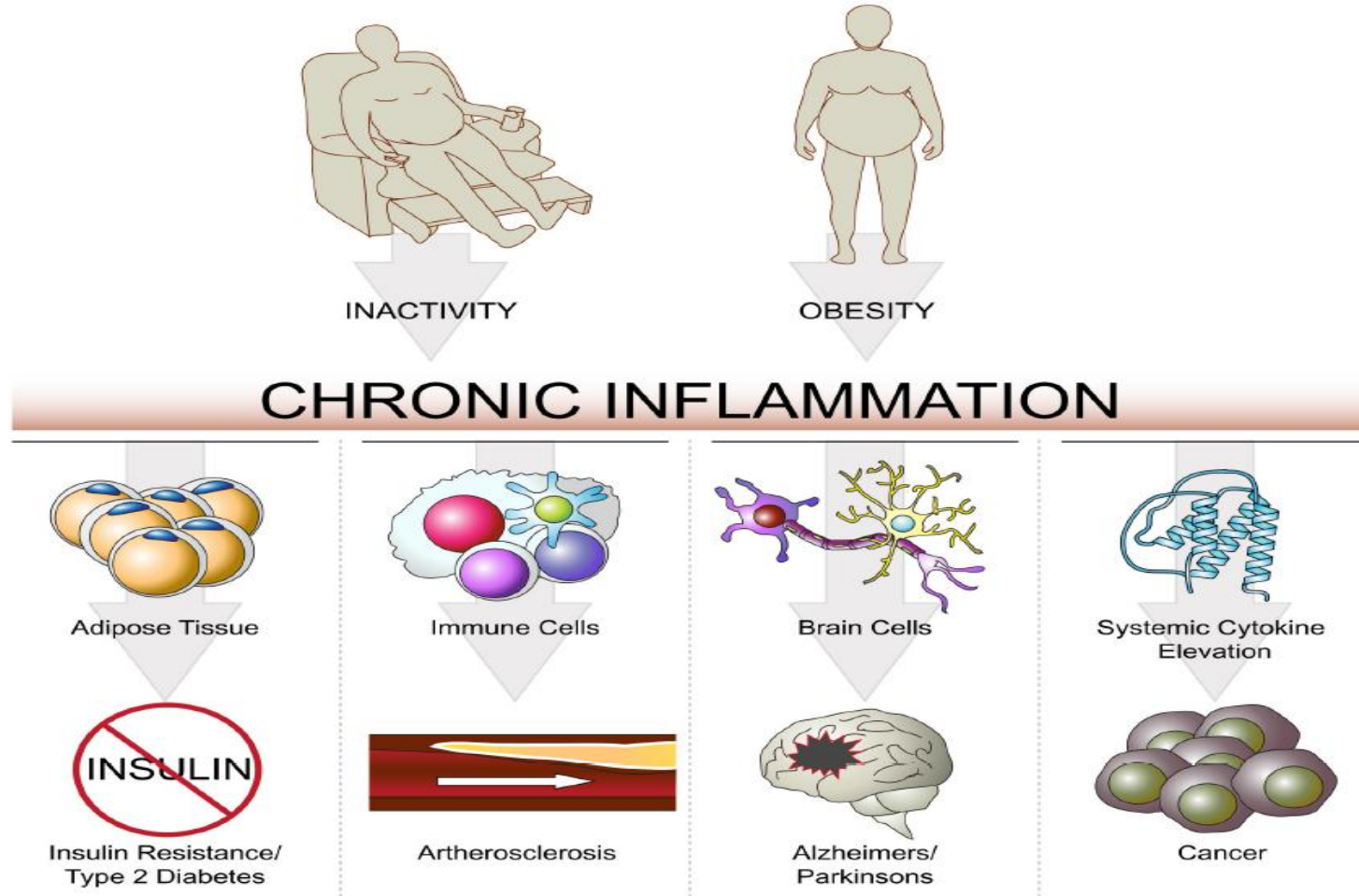
QUANTITÀ DI ENERGIA RICHIESTA A RIPOSO, ESPRESSA COME VOLUME DI OSSIGENO CONSUMATA NELL'UNITÀ DI TEMPO (ML/MIN).

[ 1 MET = 3,5 ml O<sub>2</sub>/Kg peso corporeo/minuto, pari a 0,01768 Kcal/Kg p.c./minuto = circa 1 Kcal/Kg p.c./ora, considerando l'equivalente calorico di 1 litro di O<sub>2</sub> = 5 Kcal]

Il costo energetico delle varie attività della vita quotidiana o delle varie discipline sportive può essere espresso in multipli del **MET**, così ad esempio dormire equivale ad 1 MET e un'attività di 8 MET corrisponde a 8 volte il metabolismo basale a riposo, vale a dire  $8 \times 3.5 = 28 \text{ ml O}_2 \times (\text{Kg} \times \text{min})$ .

|                    |  |
|--------------------|--|
| <b>3 – 6 MET</b>   | <b>Attività fisica ad impegno moderato</b> |
| <b>6 – 10 MET</b>  | <b>Attività pesante</b>                    |
| <b>&gt; 10 MET</b> | <b>Attività molto pesante</b>              |





**Figure 2. Inflammation and chronic diseases**

A persistent, low-grade inflammatory state of different tissues is linked to the development of many chronic diseases.

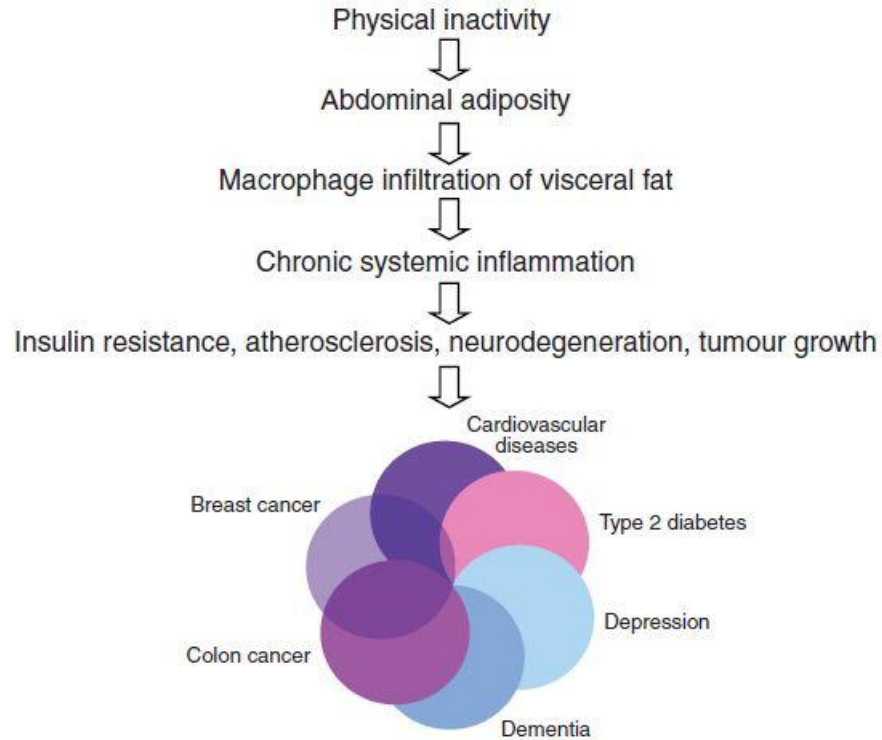


Fig. 2. Hypothesis: physical inactivity leads to the accumulation of visceral fat and consequently to the activation of a network of inflammatory pathways, which promote the development of insulin resistance, atherosclerosis, neurodegeneration and tumour growth, leading to the development of “the diseasome of physical inactivity”.

L'inattività fisica come base per lo sviluppo di patologie



# CLINICAL CONSEQUENCES OF INACTIVITY

## **METABOLIC DISEASES:**

Obesity, type 2 diabetes, dyslipidemia and hypercholesterolemia, metabolic syndrome, gallstone formation

## **CARDIOVASCULAR DISEASES:**

Coronary artery disease, angina, myocardial infarction, congestive heart failure, stroke, intermittent claudication, platelet adhesion and aggregation, atherosclerosis, thrombosis, hypertension

## **PULMONARY DISEASES:**

Asthma, chronic obstructive pulmonary disease

## **CANCERS:**

Breast, colon, endometrial, prostate, pancreas, melanoma

## **NEUROLOGICAL DISEASES:**

Cognitive dysfunction, dementia, learning and memory, depression, mood and anxiety disorders, neurodegeneration (Alzheimer's, Parkinson's, Huntington's)

## **MUSCULOSKELETAL DISORDERS:**

Osteoarthritis, rheumatoid arthritis, osteoporosis and related fractures, low back pain

## **QUALITY OF LIFE:**

Decreased psychological well being, physical frailty, ability to perform daily chores and social interactions, functional independence, mobility, susceptibility to stress, impaired sense of balance, flexibility and agility as well as reaction skills

## **INTESTINAL MOTILITY, CONSTIPATION**

## **MORBIDITY AND MORTALITY OF CHRONIC DISEASE**

## **IMMUNE DYSFUNCTION, CHRONIC INFLAMMATION**

## **SARCOPENIA**

## **LIFE EXPECTANCY**

**Figure 1. Clinical consequences of a sedentary lifestyle**  
Inactivity is an independent risk factor for a number of chronic diseases regardless of age, gender, race and health.