



28° Congresso nazionale SID
Comunicato stampa n° 3/20

**La lettura del professor Luigi Fontana
al 28° congresso nazionale della SID**

**Ecco come trattare il tuo corpo per vivere
a lungo e in salute. A tavola e non solo**

Roma, 2 dicembre 2020. Vivere a lungo, invecchiando bene è possibile. Ma solo seguendo i dettami della scienza, tenendosi alla larga da venditori di sogni e imbonitori televisivi. Uno dei maggior esperti mondiali di strategie anti-aging, basate sulla dieta e sull'esercizio fisico è il professor **Luigi Fontana**, direttore dell'Healthy Longevity Program Charles Perkins Centre, Università di Sidney (Australia). A lui è stato chiesto di tenere la lettura magistrale del 28° congresso nazionale della Società Italiana di Diabetologia (SID).

“Mai come accade in questo caso – riflette il professor **Francesco Purrello**, presidente della Società Italiana di Diabetologia – si può dire che il titolo della lettura magistrale che abbiamo affidato a Luigi Fontana esprime pienamente il messaggio chiave che la Società Italiana di Diabetologia vuole trasmettere con forza ai circa 4 milioni di pazienti con diabete in Italia e a tutti quelli che sono comunque a rischio di contrarre la malattia, per predisposizione genetica, per età, per sovrappeso, per sedentarietà. Pur vivendo un'epoca di grande avanzamento di terapia farmacologica, occorre dire con forza che nessuna terapia farmacologica può da sola portare ad un controllo metabolico ottimale, se non accompagnata da sana alimentazione ed attività fisica”.

“Mangiare meno e mangiare 'bene' allunga la vita – afferma il professor **Agostino Consoli**, presidente eletto della Società Italiana di Diabetologia – Questo è uno dei messaggi chiave della lettura del professor Fontana. E' un messaggio che il professor Fontana è uno dei più qualificati al mondo a portare, perché autore di una serie di studi fondamentali che questo concetto lo hanno scientificamente dimostrato. E allora, non solo per prevenire e/o gestire il diabete, ma proprio per vivere più a lungo in salute è necessario limitare l'introito calorico e scegliere con cura il poco cibo con il quale nutrirsi, in modo da privilegiare una dieta bilanciata nei suoi componenti, ma comunque ricca in fibre ed in vegetali e non troppo ricca in proteine ed in grassi saturi. Ricordiamoci anche che mangiare 'bene' dal punto di vista della salute, non vuol dire rinunciare a mangiare 'bene' dal punto di vista della palatabilità e della 'godibilità' dei cibi. Si può, e si deve, preparare piatti davvero molto buoni che siano però anche molto 'sani'”.



Ecco in sintesi i contenuti della lettura del professor Luigi Fontana:

'Invecchiare male costa'. Sia in termini umani, per i diretti interessati, che allo Stato per l'aumento della spesa legata alle patologie croniche, ai ricoveri e ai farmaci. E con la prospettiva di un invecchiamento progressivo della popolazione (si stima che nel 2050, 1 italiano su 3 avrà più di 65 anni) la prevenzione è quanto mai importante e attuale. Uno dei più importanti fattori di rischio da combattere è il sovrappeso/obesità. Soprattutto l'obesità viscerale (addominale) si associa a fattori di rischio cardio-metabolici quali diabete di tipo 2, infiammazione, dislipidemia, ipertensione, scompenso cardiaco, ictus, demenza vascolare, ma anche a NASH (steatoepatite non alcolica) e ad una serie di tumori (colon, mammella, utero, rene, esofago, pancreas, fegato).

Le più comuni patologie croniche condividono dunque un substrato metabolico-molecolare comune: molti dei fattori metabolici-molecolari che sottendono l'insorgenza delle più comuni forme di cancro, in qualche maniera hanno a che fare con il fegato grasso, con la demenza vascolare e probabilmente con l'Alzheimer, con lo scompenso cardiaco, con l'infarto, con la nefropatia diabetica ipertensiva e tante altre patologie. E questo *pabulum* metabolico-molecolare può essere modificato in maniera importante dagli stili di vita (dieta, fumo, attività fisica, stress). E' importante capire che le patologie e l'invecchiamento non iniziano a 65 anni. L'accumulo metabolico-molecolare di danno inizia *in utero* e forse addirittura prima del concepimento. Gli stili di vita dei genitori possono modificare il cosiddetto epigenoma (cioè come i nostri geni vengono 'letti', non il loro contenuto). E' dunque necessario intervenire fin da prima del concepimento per rallentare l'accumulo del danno metabolico molecolare.

La parola d'ordine dunque è agire sulle vie di segnale dell'invecchiamento, per passare dall'approccio *disease-centered*, insostenibile economicamente, a quello *prevention-centered*, basato sulla prescrizione personalizzata di interventi mirati che blocchino o a rallentino l'accumulo del danno metabolico-molecolare. Le vie di segnale dell'invecchiamento possono essere inibite efficacemente attraverso la dieta e l'attività fisica. Se riduciamo l'apporto di calorie e facciamo attività fisica ,riduciamo il livello di insulina e di IGF-1.

Perché fare attività fisica fa bene e contrasta l'invecchiamento. L'attività fisica è un 'farmaco' potentissimo per migliorare la sensibilità all'insulina, perché con l'attività fisica si riduce il grasso viscerale e aumentano numero e attività dei mitocondri nel sistema muscolo-scheletrico. Questo permette di aumentare il VO₂max, ovvero il consumo di ossigeno durante attività fisica. Un atleta ben allenato ha una VO₂max di 5 litri/minuto, cioè consuma 5 litri di ossigeno al minuto. Una persona sedentaria invece ha una VO₂ max di 1,6 L/min. Questo significa che un atleta brucia 1.080 Kcal/ora, mentre una persona sedentaria ne brucia appena 360, perché ha meno mitocondri e quelli presenti sono meno attivati. Qualche mese di attività fisica



regolare è in grado di aumentare il numero di mitocondri e di aumentare la VO₂max. Ma c'è anche un effetto acuto dell'esercizio sulla sensibilizzazione all'insulina: basta mezz'ora di attività fisica per indurre un aumento nel muscolo del GLUT4, un trasportatore di glucosio che consente al glucosio circolante di entrare nelle cellule. Purtroppo, dopo appena 24-48 ore senza fare attività fisica, il GLUT4 rientra nel citoplasma e perdiamo il beneficio 'acuto' dell'attività fisica. Oltre all'effetto sulle vie anti-invecchiamento, l'attività fisica regolare aumenta l'HDL, riduce i trigliceridi, la pressione, l'insulina, l'infiammazione.

L'attività fisica 'nutre' il cervello. L'attività fisica induce la produzione muscolare di catepsina B che circola nel sangue fino ad arrivare al cervello, dove induce la produzione di BDNF, un potentissimo fattore di crescita neuronale, importantissimo per la memoria e per bloccare il decadimento cognitivo. Un anno di attività fisica in persone di 50-80 anni comporta un aumento del 2% del volume dell'ippocampo, struttura importantissima per la memoria.

Non solo esercizio. La dieta è fondamentale. L'attività fisica non è un sostituto di una buona alimentazione. L'attività fisica aumenta l'aspettativa di vita media, ma non quella totale (gli animali sono più sani, ma non vivono più a lungo), mentre la restrizione calorica non solo rende gli animali più sani (molte delle patologie croniche sono o prevenute o rallentate), ma li fa anche vivere più a lungo.

La **restrizione calorica senza malnutrizione** è uno degli interventi più studiati per capire come funziona l'invecchiamento. Esperimenti su modelli animali (topi e scimmie) hanno dimostrato che la restrizione calorica riduce del 50% il rischio di cancro e di malattie cardiovascolari, oltre a prevenire il diabete di tipo 2; riduce inoltre atrofia cerebrale, gliosi, sarcopenia e fragilità. Un altro studio ha dimostrato che il 30% delle scimmie in restrizione calorica vive più di 40 anni (che per una Rhesus monkey corrispondono a 120 anni nell'uomo). Lo studio di Adams pubblicato sul NEJM (2007) ha dimostrato che i pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica mostrano una riduzione del 92% di diabete, del 56% di infarto, del 60% di cancro. Lo studio inglese DiRECT (Roy Taylor) ha dimostrato che nei diabetici, la perdita di peso manda in remissione il diabete e in quelli che perdono più di 15 Kg, l'86% è ancora in remissione dal diabete dopo un anno e il 70% dopo due anni. Il trial CRESO, su pazienti con diabete di tipo 2 randomizzati per 6 mesi al 25% di restrizione calorica, dimostra che questo intervento, oltre a determinare una riduzione di peso, circonferenza vita, glicemia e glicata e della pressione, determina anche una riduzione dell'angiotensina 2 plasmatica che è uno dei fattori che più promuovono l'invecchiamento. Lo studio Calerie sugli effetti a lungo termine della restrizione calorica evidenzia anche una riduzione significativa degli isoprostani F2 urinari (il gold standard per misurare lo stress ossidativo).



Le persone che fanno restrizione calorica e attività fisica insomma hanno un profilo cardiometabolico di un ragazzino di 15 anni. E questo è importante perché le patologie cardiovascolari sono la prima causa di morte nei paesi occidentali, compresa l'Italia.

Tante patologie sono in gran parte prevenibili. A tavola. Le persone sottoposte a restrizione calorica hanno un cuore più 'giovane', meno fibrotico e con un minor deterioramento della variabilità della frequenza cardiaca. Se mangiamo troppo e non facciamo attività fisica, accumuliamo grasso, che causa insulino-resistenza (IR), infiammazione, stress ossidativo, infiammazione. L'IR nelle prime fasi comporta una iperinsulinemia compensatoria che, a sua volta, induce una serie di alterazioni ormonali che promuovono la proliferazione cellulare, inibiscono l'apoptosi, aumentano l'instabilità genomica e il rischio di accumulo di mutazioni, insomma, il rischio di cancro e di senescenza cellulare.

Questo *pabulum* obesogenico inibisce inoltre l'attività delle cellule immunitarie NK, che riconoscono e uccidono le cellule tumorali. La prevenzione deve essere precoce. Già 15 anni prima della comparsa del diabete, le persone presentano insulino-resistenza; in seguito si assiste ad aumento progressivo dell'insulino-resistenza e dei livelli di insulina circolante, che aumenta il danno molecolare attraverso l'attivazione di una serie di pathways. Per questo è fondamentale non aspettare che una persona arrivi da noi con 115 mg/dl perché significa che ha avuto iperinsulinemia per 10-15 anni, condizione che promuove invecchiamento, cancro, ecc.

Qual è la migliore dieta anti-invecchiamento? No alle diete iperproteiche e agli 'aminoacidi da palestra'. Quando ho cominciato a studiare la restrizione calorica 20 anni fa, il dogma era che solo le calorie erano importanti e che la composizione della dieta era irrilevante. Ma negli ultimi anni abbiamo scoperto che non è vero. Quello che mangiamo va a modificare il microbioma intestinale, che a sua volta modifica il sistema immunitario. Un nostro recente studio pubblicato su *Cell Reports* dimostra che la riduzione delle calorie dalle proteine e in particolare dagli aminoacidi a catena ramificata, migliora l'insulino-sensibilità, la tolleranza al glucosio e la salute metabolica.

Un qualcosa da far presente a chi assume questi aminoacidi come supplementi per la palestra. Un altro studio (Smith, 2016 Cell Reports) ha valutato due gruppi di donne obese messe a dieta per perdere il 10% del peso corporeo, un gruppo con dieta iperproteica, l'altro con dieta normoproteica (0,8 gr/Kg peso corporeo). Tutti e due i gruppi hanno perso lo stesso peso, stesso grasso viscerale ed epatico, ma il gruppo a dieta normoproteica ha presentato un miglioramento dell'insulino-sensibilità, a differenza del gruppo a dieta iperproteica. Sono cioè ancora insulino-resistenti. L'idea che mangiare tante proteine promuove salute è dunque sbagliata! Al contrario, una dieta iperproteica promuove insulino-resistenza, indipendentemente dalla perdita di peso e di grasso viscerale e promuove invecchiamento e cancro.



Anche i batteri intestinali vogliono la loro parte. Tra tutti i nutrienti, proteine e fibre sono quelli che hanno l'impatto maggiore nel modificare tipologia e attività dei batteri che vivono nel nostro intestino. Una dieta ricca di carnitina, L-carnitina e colina, attraverso il metabolismo intestinale, induce la produzione di TMAO, un metabolita che ha effetti proaterogeni, non solo nell'animale ma anche nell'uomo (vedi Wilson Tang NEJM 2013). Una dieta ricca di fibre vegetali, processata dal microbioma intestinale, induce la produzione di *short chain fatty acids* (SCFAs) che, legandosi a recettori specifici sull'intestino e sulle cellule immunitarie MALT intestinali, attivano una cascata anti-infiammatoria e la produzione di cellule T-regolatorie, importantissime per la prevenzione delle malattie auto-immunitarie e allergiche. Sembra dunque che una dieta povera di fibre sia in parte responsabile dell'aumento delle malattie autoimmunitarie e allergiche che stiamo osservando. Insomma, il consiglio è: più fibre vegetali e meno proteine nella dieta.

Conclusioni e direzioni future. Dieta e attività fisica hanno effetti sinergici nel modulare diverse vie di segnale. Resta da capire come i nostri geni interagiscano con i fattori nutrizionali e l'attività fisica nel modulare in maniera specifica le diverse vie di segnale, così che si possa in futuro si possa prescrivere un intervento personalizzato (non esiste una dieta che va bene per tutti). Un bravo personal trainer non può prescrivere lo stesso regime e programma di attività fisica a tutti gli atleti. Ogni atleta, in base alle sue caratteristiche genetiche e fisiche di allenamento, deve svolgere un diverso tipo di allenamento. E anche nel caso dei pazienti, stiamo scoprendo che il tipo di prescrizione, di modificazioni dietetiche e di attività fisica devono essere disegnate, scolpite, intorno a quello che è il substrato metabolico-molecolare di quella persona in quel momento. E non solo. Dobbiamo valorizzare anche il ruolo di *training* cognitivo, stress e sonno. Sappiamo che dormire male, poco e in modo frammentato ha un effetto potentissimo nel modulare il rischio di obesità, attraverso la modificazione della leptina e della ghrelina. La *sleep fragmentation* aumenta il deposito di beta-amiloide e tau nel cervello durante la notte, quindi promuove l'Alzheimer.

Ufficio Stampa SID

Uff.st.SID@gmail.com

Maria Rita Montebelli 333 9203099

Andrea Sermonti 334 1181140