

# Alimenti funzionali e nutrigenomica

*Roberta Masella*

*Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare  
Istituto Superiore di Sanità*



**SIMP**eSV

Società Italiana di Medicina  
di Prevenzione e degli Stili di Vita



**Frascati 13-14 Giugno 2015**

**Nutraceutici, Alimenti Funzionali e Integratori:  
risorsa e strumento della Medicina per accrescere nel paziente  
la consapevolezza dei fattori di salute**

# Articolazione del Corso

- Parte generale-Definizioni, diagramma di flusso della ricerca in nutrigenomica
- Studi clinici-Studi di intervento
- Ricerca biomolecolare-Meccanismi di azione molecolare di componenti contenuti in alimenti funzionali



# Obiettivi del corso

Fornire strumenti utili ad

- **Aumentare la conoscenza** dei principi di base della nutraceutica e della nutrigenomica e del complesso processo di studio e ricerca necessario a supportare qualsiasi nuova evidenza
- **Accrescere la capacità di giudicare** con competenza e senso critico i tanti messaggi, spesso privi di solide basi scientifiche, quotidianamente indirizzati ai cittadini così da indirizzare correttamente le loro scelte nutrizionali.



“ Un alimento può essere definito ‘ **funzionale**’ se è dimostrata in maniera soddisfacente la sua capacità di influenzare positivamente una o più funzioni fondamentali dell’organismo, al di là degli effetti strettamente nutrizionali, in modo che determini un miglioramento dello stato di salute e di benessere e/o una riduzione del rischio di malattia.

Gli alimenti funzionali **devono rimanere alimenti** e devono dimostrare i loro effetti in concentrazioni comparabili a quelle normalmente assunte con la dieta:

**non sono pillole né capsule ma parti di un normale regime dietetico.»**

*The European Commission's Concerted Action on Functional Food Science in Europe (FuFoSE), coordinated by International Life Science Institute (ILSI) Europe*

**« Alimenti nei quali alcuni componenti sono stati aggiunti, eliminati o modificati»**

*Scientific concept of functional foods in Europe Consensus document*

*The British Journal of Nutrition, 81 (1999), pp. S1–S27*



**Nutraceutici, Alimenti Funzionali e Integratori:**

risorsa e strumento della Medicina per accrescere nel paziente la consapevolezza dei fattori di salute

**Nutraceutico**= componente bioattivo contenuto in un alimento funzionale con proprietà curative di comprovata efficacia

- **micronutrienti (vitamine e acidi grassi)**
- **non nutrienti (fitocomposti e probiotici)**



**Nutraceutici, Alimenti Funzionali e Integratori:**  
risorsa e strumento della Medicina per accrescere nel paziente la consapevolezza dei fattori di salute

**Table 1**

Functional foods classification, some sources, and examples of bioactive substances.

Functional food	Bioactive component (nutraceutic)	Source (s)	
Micronutrients	Vitamins	Retinol (vitamin A) $\alpha$ -tocopherol (vitamin E) Calciferol (vitamin D <sub>3</sub> )	Walnuts, almonds, hazelnuts, spinach, fish oil
	Polyunsaturated fatty acids (PUFAs)	Omega 3 Fatty acids: eicosapentaenoic acid (EPA) docosahexaenoic acid (DHA)	Salmon, tuna and others fish oils
Nonnutrients Phytochemicals	Carotenoids	Beta-carotene lutein, zeaxanthin lycopene	Carrots, pumpkin, collards, kale, spinach, tomatoes, watermelon
	Phenolic acid derivatives	Caffeic acid Ferulic acid Gallic acid Curcumin	Coffee, pears, apples, corn, curcumin, vanilla
	Flavonoids	Flavonols (quercetin) Isoflavones Coumarins Anthocyanidines Stilbenes (resveratrol)	Berries, cherries, red grapes, tea, cocoa, apples, citrus fruits, onion, broccoli, cranberries, strawberries, soybeans
	Sulfides/thiols	Diallyl sulfide S-allyl cysteine sulfoxide 1,2-vinyldithiin	Garlic, onions, banana, cruciferous vegetables
	Dietary fiber (prebiotic)	Fructooligosaccharides Neoglicans	Whole grains, onions, chicory, agave, some fruits
	Probiotics	PUFAs induction <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (var. <i>boulardii</i> ) Bifidobacteria and <i>Lactobacillus</i> genus <i>Escherichia coli</i> strain Nissle1917 (EcN) Compound VSL3	Certain yogurts and other cultured dairy and no-dairy applications



**Nutraceutici, Alimenti Funzionali e Integratori:**  
risorsa e strumento della Medicina per accrescere nel paziente la consapevolezza dei fattori di salute

### OMEGA-3 (gr/100gr)

Tonno fresco	2.95
Salmone fresco	2
Acciuga o alice fresca	0.8
Trota	0.7
Merluzzo	0.1

### VITAMINA C

Peperoni rossi e gialli	165
Kiwi	85
Arance	60
mele	5-8
uva	4
prugne	2



**Nutraceutici, Alimenti Funzionali e Integratori:**

risorsa e strumento della Medicina per accrescere nel paziente la consapevolezza dei fattori di salute

- Increased consumption of fruit and vegetables for the primary prevention of cardiovascular diseases. **Cochrane Database Syst Rev. 2013.**
- Health benefits of fruit and vegetables. **Adv Nutr. 2012;** 3:506-16
- Population-level changes to promote cardiovascular health(on behalf of the PEP section of the EACPR). **Eur J Prev Cardiol. 2013;** 20(3):409-21
- Intake of fruit, berries, and vegetables and risk of type 2 diabetes in Finnish men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. **Am J Clin Nutr. 2014** doi: 10.3945/ajcn.113.069641.
- Systematic review and meta-analysis of school-based interventions to improve daily fruit and vegetable intake in children aged 5 to 12 y. **Am J Clin Nutr. 2012;**96(4):889-901.
- Health effects of mixed fruit and vegetable concentrates: a systematic review of the clinical investigations. **J Am Coll Nutr. 2011;** 30(5):285-94.
- Conformity to traditional Mediterranean diet and cancer incidence: the Greek EPIC cohort. **Br J Cancer 2008;** 99:191-5

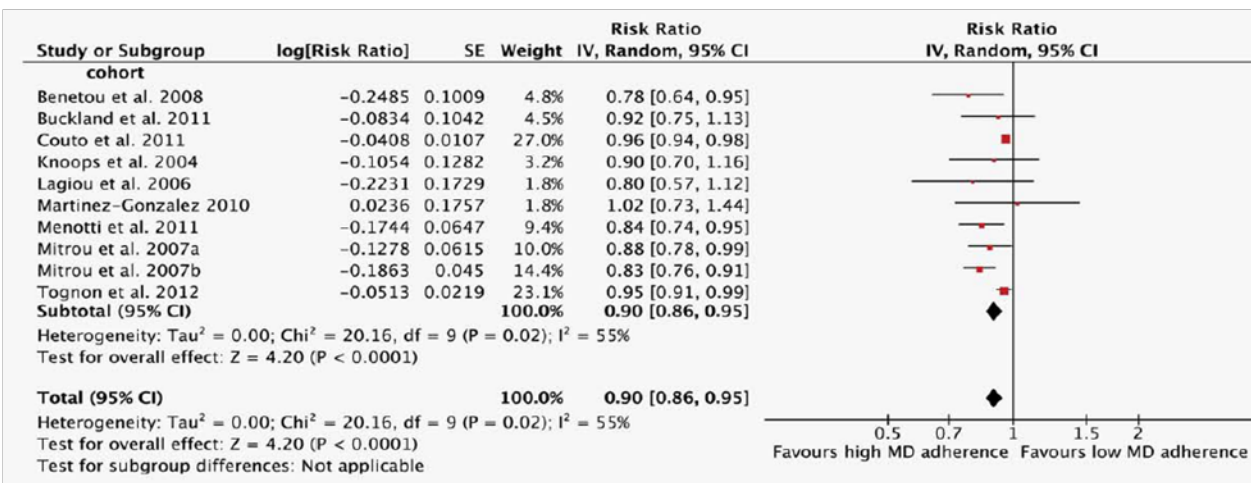


**Nutraceutici, Alimenti Funzionali e Integratori:**

risorsa e strumento della Medicina per accrescere nel paziente la consapevolezza dei fattori di salute

# Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies

Lukas Schwingshackl and Georg Hoffmann



## What's new?

Adherence to a “Mediterranean Diet” is associated with **significant improvements in health status**, including a **lower overall risk of cancer, especially colorectal and aerodigestive cancers.**



**Nutraceutici, Alimenti Funzionali e Integratori:**  
 risorsa e strumento della Medicina per accrescere nel paziente la consapevolezza dei fattori di salute

## Association of mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis.

Singh B<sup>1</sup>, Parsaik AK<sup>2</sup>, Mielke MM<sup>3</sup>, Erwin PJ<sup>4</sup>, Knopman DS<sup>2</sup>, Petersen RC<sup>5</sup>, Roberts RO<sup>5</sup>.

### Author information

#### Abstract

**BACKGROUND/OBJECTIVE:** To conduct a systematic review of all studies to determine whether there is an association between the Mediterranean diet (MeDi) and cognitive impairment.

**METHODS:** We conducted a comprehensive search of the major databases and hand-searched proceedings of major neurology, psychiatry, and dementia conferences through November 2012. Prospective cohort studies examining the MeDi with longitudinal follow-up of at least 1 year and reporting cognitive outcomes (mild cognitive impairment [MCI] or Alzheimer's disease [AD]) were included. The effect size was estimated as hazard-ratio (HR) with 95% confidence intervals (CIs) using the random-effects model. Heterogeneity was assessed using Cochran's Q-test and I<sup>2</sup>-statistic.

**RESULTS:** Out of the 664 studies screened, five studies met eligibility criteria. Higher adherence to the MeDi was associated with reduced risk of MCI and AD. The subjects in the highest MeDi tertile had 33% less risk (adjusted HR = 0.67; 95% CI, 0.55-0.81; p < 0.0001) of cognitive impairment (MCI or AD) as compared to the lowest MeDi score tertile. Among cognitively normal individuals, higher adherence to the MeDi was associated with a reduced risk of MCI (HR = 0.73; 95% CI, 0.56-0.96; p = 0.02) and AD (HR = 0.64; 95% CI, 0.46-0.89; p = 0.007). There was no significant heterogeneity in the analyses.

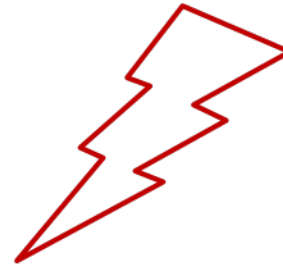
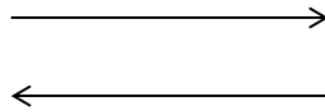
**CONCLUSIONS:** While the overall number of studies is small, pooled results suggest that a higher adherence to the MeDi is associated with a reduced risk of developing MCI and AD, and a reduced risk of progressing from MCI to AD. Further prospective-cohort studies with longer follow-up and randomized controlled trials are warranted to consolidate the evidence. Systematic review registration number: PROSPERO 2013: CRD42013003868.

**KEYWORDS:** Alzheimer's disease; Mediterranean diet; meta-analysis; mild cognitive impairment; systematic review



Studi epidemiologici

Studi di intervento



**componenti nutraceutici**

Processi metabolici

Flora intestinale



**Meccanismo d'azione**

Systems biology



Omics techniques:  
Genomica  
Trascrittomica  
Proteomica  
Metabolomica



**Nutraceutici, Alimenti Funzionali e Integratori:**

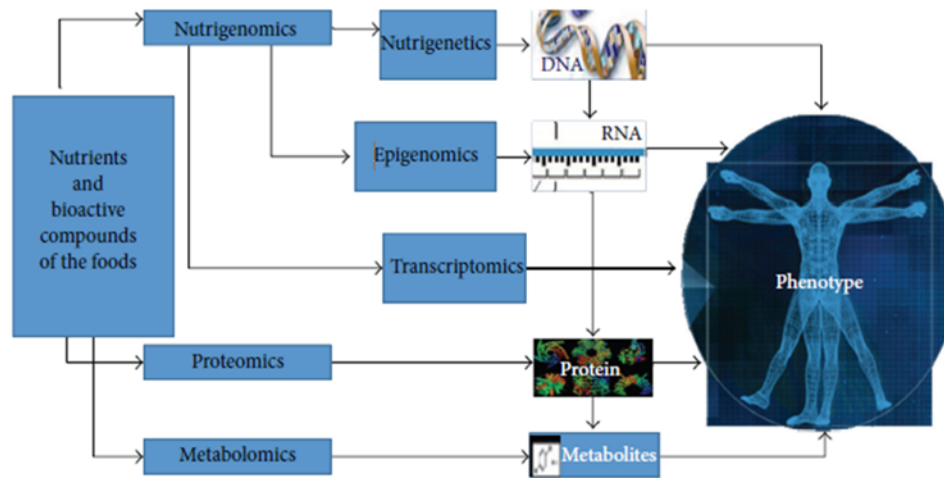
risorsa e strumento della Medicina per accrescere nel paziente la consapevolezza dei fattori di salute

# Nutrigenomica

Studia i meccanismi con i quali gli alimenti funzionali possono influenzare l'espressione genica

} il trascrittoma → profilo degli RNA  
il proteoma → profilo delle proteine  
il metaboloma → profilo dei metaboliti

**Obiettivo finale:** comprendere come il cibo interferisce con il codice genetico e come l'organismo risponde a queste interferenze modificando il fenotipo.

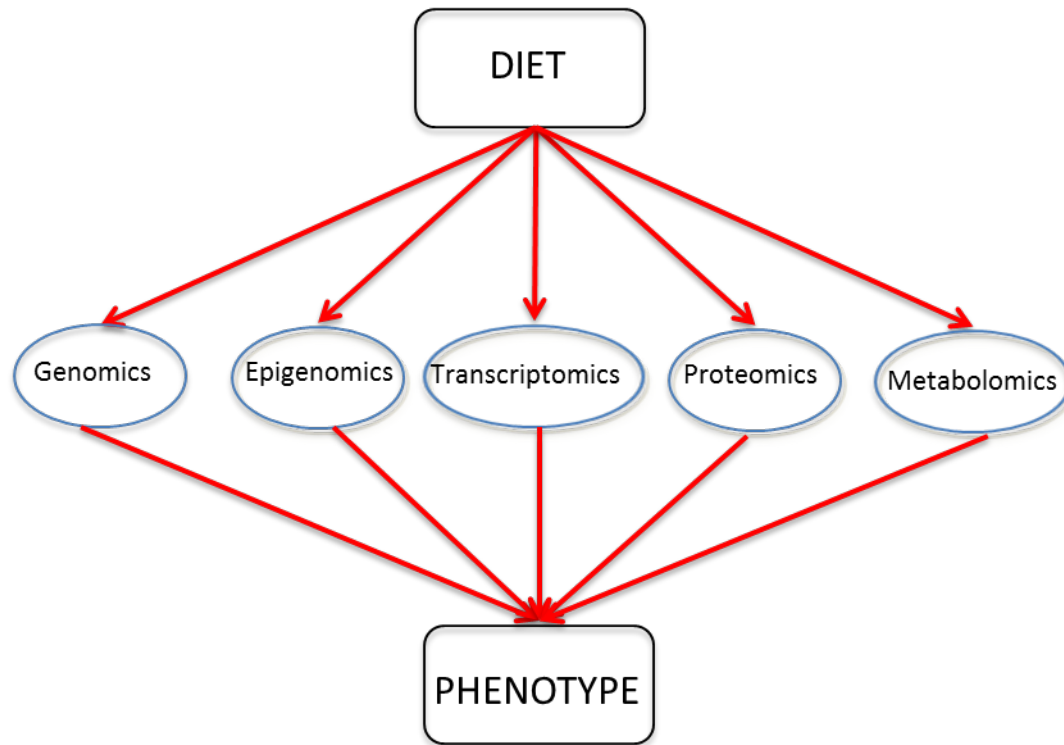


J Nutr Metab

FIGURE 1: "Omics" sciences used in understanding the relationship between nutrition versus health versus disease (source: [4], with modifications; [9] with modifications).



**Nutraceutici, Alimenti Funzionali e Integratori:**  
risorsa e strumento della Medicina per accrescere nel paziente la consapevolezza dei fattori di salute



**Nutraceutici, Alimenti Funzionali e Integratori:**  
risorsa e strumento della Medicina per accrescere nel paziente la consapevolezza dei fattori di salute

# Studi nutrigenomici

- **Correlare** modifiche dell'espressione genica a risultati sistemici
- **Mettere insieme** i risultati delle diverse tecniche «omiche» con lo studio classico dei biomarcatori



**Visione olistica di come la dieta può influenzare i nostri geni**



**Nutraceutici, Alimenti Funzionali e Integratori:**  
risorsa e strumento della Medicina per accrescere nel paziente la consapevolezza dei fattori di salute

**Evidence-based medicine**



**High level of scientific evidence**



**Nutritional recommendation**

**Randomized, controlled double-blind, clinical intervention trials ( level I of evidence)**

**Large cohort studies (level II of evidence)**



**Nutraceutici, Alimenti Funzionali e Integratori:**

risorsa e strumento della Medicina per accrescere nel paziente la consapevolezza dei fattori di salute

# Alimenti Funzionali e Health Claims

- Gli health claims sugli alimenti devono essere basati sull'**evidenza scientifica** insieme alla conoscenza dei meccanismi molecolari responsabili dell'effetto salutistico.
- Studi controllati nell'uomo hanno dimostrato **l'effetto protettivo sull'ossidazione delle LDL**, gli **effetti anti-infiammatori**, ed in parte quelli **anti-trombotici**.
- Soltanto l'effetto protettivo di olio extra vergine di oliva capace di fornire almeno **5 mg/die di idrossitirosole** sulla **ossidazione delle LDL** **è stato accettato come health claim da EFSA**.
- Per il resto gli studi sperimentali **non offrono sufficiente evidenza scientifica** al più alto livello possibile dei reali benefici per la salute



# *The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 4, 2013

VOL. 368 NO. 14

## Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet

Ramón Estruch, M.D., Ph.D., Emilio Ros, M.D., Ph.D., Jordi Salas-Salvadó, M.D., Ph.D.,  
Maria-Isabel Covas, D.Pharm., Ph.D., Dolores Corella, D.Pharm., Ph.D., Fernando Arós, M.D., Ph.D.,  
Enrique Gómez-Gracia, M.D., Ph.D., Valentina Ruiz-Gutiérrez, Ph.D., Miquel Fiol, M.D., Ph.D.,  
José Lapetra, M.D., Ph.D., Rosa Maria Lamuela-Raventos, D.Pharm., Ph.D., Lluís Serra-Majem, M.D., Ph.D.,  
Xavier Pintó, M.D., Ph.D., Josep Basora, M.D., Ph.D., Miguel Angel Muñoz, M.D., Ph.D., José V. Sorlí, M.D., Ph.D.,  
José Alfredo Martínez, D.Pharm, M.D., Ph.D., and Miguel Angel Martínez-González, M.D., Ph.D.,  
for the PREDIMED Study Investigators\*



**Nutraceutici, Alimenti Funzionali e Integratori:**  
risorsa e strumento della Medicina per accrescere nel paziente la consapevolezza dei fattori di salute

**Table 1.** Summary of Dietary Recommendations to Participants in the Mediterranean-Diet Groups and the Control-Diet Group.

Food	Goal
<b>Mediterranean diet</b>	
Recommended	
Olive oil*	≥4 tbsp/day
Tree nuts and peanuts†	≥3 servings/wk
Fresh fruits	≥3 servings/day
Vegetables	≥2 servings/day
Fish (especially fatty fish), seafood	≥3 servings/wk
Legumes	≥3 servings/wk
Sofrito‡	≥2 servings/wk
White meat	Instead of red meat
Wine with meals (optionally, only for habitual drinkers)	≥7 glasses/wk
Discouraged	
Soda drinks	<1 drink/day
Commercial bakery goods, sweets, and pastries§	<3 servings/wk
Spread fats	<1 serving/day
Red and processed meats	<1 serving/day
<b>Low-fat diet (control)</b>	
Recommended	
Low-fat dairy products	≥3 servings/day
Bread, potatoes, pasta, rice	≥3 servings/day
Fresh fruits	≥3 servings/day
Vegetables	≥2 servings/day
Lean fish and seafood	≥3 servings/wk
Discouraged	
Vegetable oils (including olive oil)	≤2 tbsp/day
Commercial bakery goods, sweets, and pastries§	≤1 serving/wk
Nuts and fried snacks	≤1 serving /wk
Red and processed fatty meats	≤1 serving/wk
Visible fat in meats and soups¶	Always remove
Fatty fish, seafood canned in oil	≤1 serving/wk
Spread fats	≤1 serving/wk
Sofrito‡	≤2 servings/wk

## PREDIMED trial (Prevención con Dieta Mediterránea)

Studio a bracci paralleli, multicentrico, randomizzato

7447 soggetti ( donne e uomini; 55-80 anni)

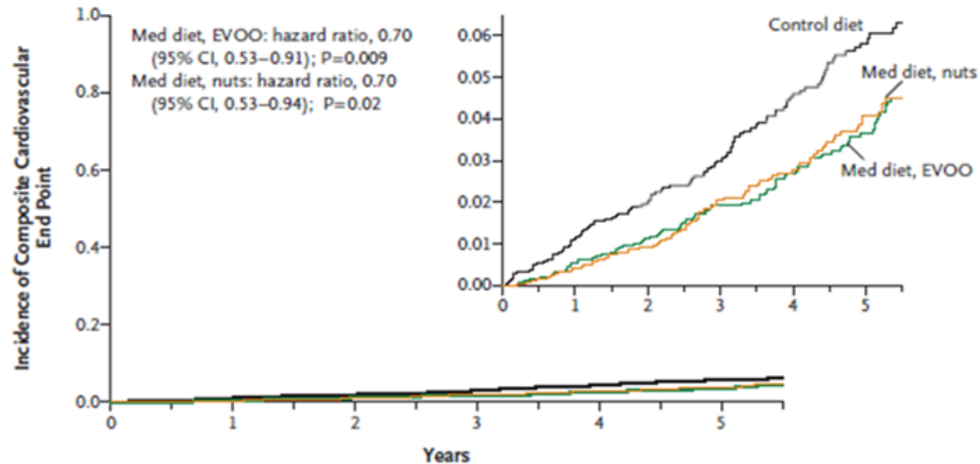
- No CVD al momento dell'arruolamento
- T2D o almeno 3 fattori di rischio (fumo, ipertensione, alto c-LDL, basso c-HDL, sovrappeso/obesità)
- Dieta mediterranea + **EVOO** (30gr/die)
- Dieta mediterranea + **noci/mandorle/nocciole** (30 gr/die)
- Dieta di controllo (**low fat**)



**Nutraceutici, Alimenti Funzionali e Integratori:**

risorsa e strumento della Medicina per accrescere nel paziente la consapevolezza dei fattori di salute

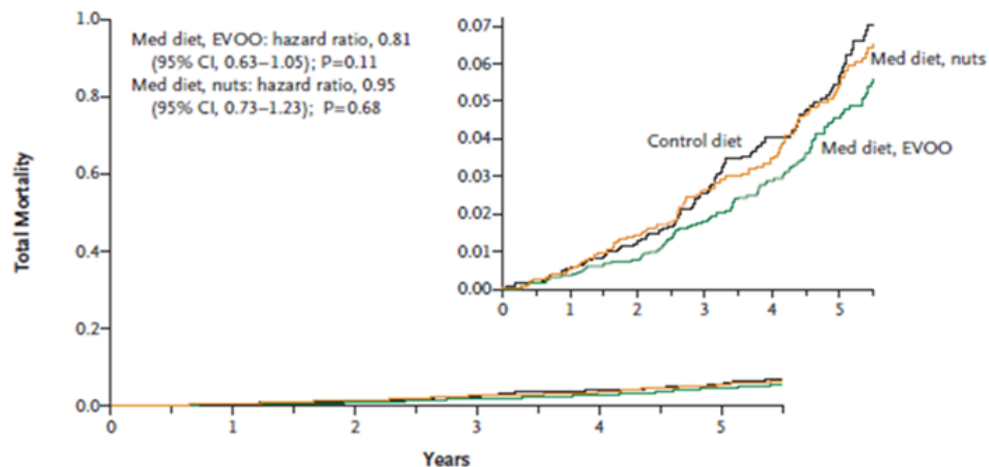
**A Primary End Point (acute myocardial infarction, stroke, or death from cardiovascular causes)**



**No. at Risk**

Control diet	2450	2268	2020	1583	1268	946
Med diet, EVOO	2543	2486	2320	1987	1687	1310
Med diet, nuts	2454	2343	2093	1657	1389	1031

**B Total Mortality**



**No. at Risk**

Control diet	2450	2268	2026	1585	1272	948
Med diet, EVOO	2543	2485	2322	1988	1690	1308
Med diet, nuts	2454	2345	2097	1662	1395	1037



**Nutraceutici, Alimenti Funzionali e Integratori:**  
 risorsa e strumento della Medicina per accrescere nel paziente la consapevolezza dei fattori di salute



Contents lists available at ScienceDirect

# Atherosclerosis

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/atherosclerosis](http://www.elsevier.com/locate/atherosclerosis)



## Effect of Mediterranean diet on the expression of pro-atherogenic genes in a population at high cardiovascular risk

Vicenta Llorente-Cortés<sup>a</sup>, Ramón Estruch<sup>b,c</sup>, Mari Pau Mena<sup>b,c</sup>,  
Emilio Ros<sup>b,d</sup>, Miguel Angel Martínez González<sup>e</sup>, Montserrat Fitó<sup>b,f</sup>,  
Rosa María Lamuela-Raventós<sup>b,g</sup>, Lina Badimon<sup>a,b,\*</sup>

**49 soggetti con almeno 2 fattori di rischio per CHD; 3 mesi di intervento: MD + 1L/sett EVOO o 30 gr/die noci/mandorle/nocciole**



**Nutraceutici, Alimenti Funzionali e Integratori:**

risorsa e strumento della Medicina per accrescere nel paziente la consapevolezza dei fattori di salute

**Table 3**  
Changes in inflammatory, lipoprotein receptor and thrombotic gene expression<sup>a</sup>.

Variable	TMD+VOO	TMD+nuts	Control	P time <sup>b</sup>	P group <sup>c</sup>	P interaction <sup>d</sup>
COX-1						
Baseline	1.16 ± 1.03 <sup>e</sup>	1.02 ± 0.94	0.73 ± 0.48	0.289	0.676	0.057
Final	0.80 ± 0.68 <sup>e</sup>	1.04 ± 6.87	0.82 ± 0.49			
COX-2						
Baseline	1.09 ± 0.81	1.18 ± 0.87	0.88 ± 0.93	0.003	0.532	0.612
Final	1.75 ± 1.29	2.67 ± 1.67 <sup>f</sup>	2.20 ± 1.97 <sup>g</sup>			
MCP-1						
Baseline	1.07 ± 1.11	0.52 ± 0.56	0.33 ± 0.40	1.000	0.178	0.013
Final	0.67 ± 0.75 <sup>f</sup>	0.71 ± 0.36	0.54 ± 0.42			
LDLR						
Baseline	0.68 ± 0.46	0.68 ± 0.51	0.54 ± 0.47	0.001	0.787	0.880
Final	0.92 ± 0.54	0.97 ± 0.44 <sup>f</sup>	0.90 ± 0.59 <sup>f</sup>			
LRP1						
Baseline	0.96 ± 0.60	0.75 ± 0.51	0.52 ± 0.61	0.001	0.303	0.017 <sup>g</sup>
Final	1.06 ± 0.65	1.09 ± 0.51 <sup>f</sup>	0.90 ± 0.70 <sup>f</sup>			
CD36						
Baseline	0.93 ± 0.57	0.70 ± 0.53	0.61 ± 0.48	0.011	0.210	0.047 <sup>h</sup>
Final	0.95 ± 0.49	1.08 ± 0.51 <sup>f</sup>	0.69 ± 0.42			
TF						
Baseline	0.68 ± 0.43	0.63 ± 0.55	0.52 ± 0.65	0.064	0.675	0.946
Final	0.86 ± 0.68	0.88 ± 0.72	0.69 ± 0.58			
TFPI						
Baseline	0.99 ± 0.60	0.61 ± 0.47	0.72 ± 0.56	0.789	0.392	0.048 <sup>i</sup>
Final	0.80 ± 0.63	0.85 ± 0.50 <sup>j</sup>	0.74 ± 0.42			



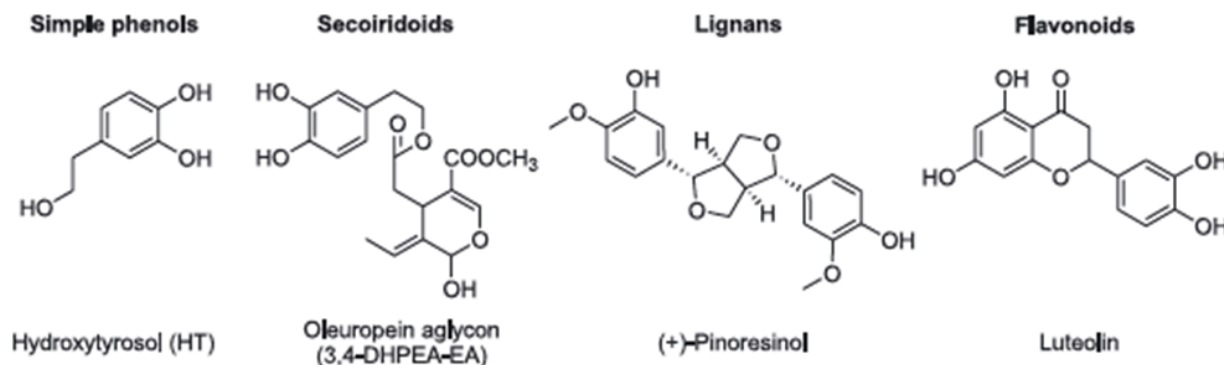
**Nutraceutici, Alimenti Funzionali e Integratori:**  
risorsa e strumento della Medicina per accrescere nel paziente la consapevolezza dei fattori di salute



- Elevato contenuto di MUFA
- Elevato contenuto di polifenoli

*Mol. Nutr. Food Res.* 2013, 57, 760–771

761



**Figure 1.** Main classes of OOPC with representative compounds.



## Attività antiossidante

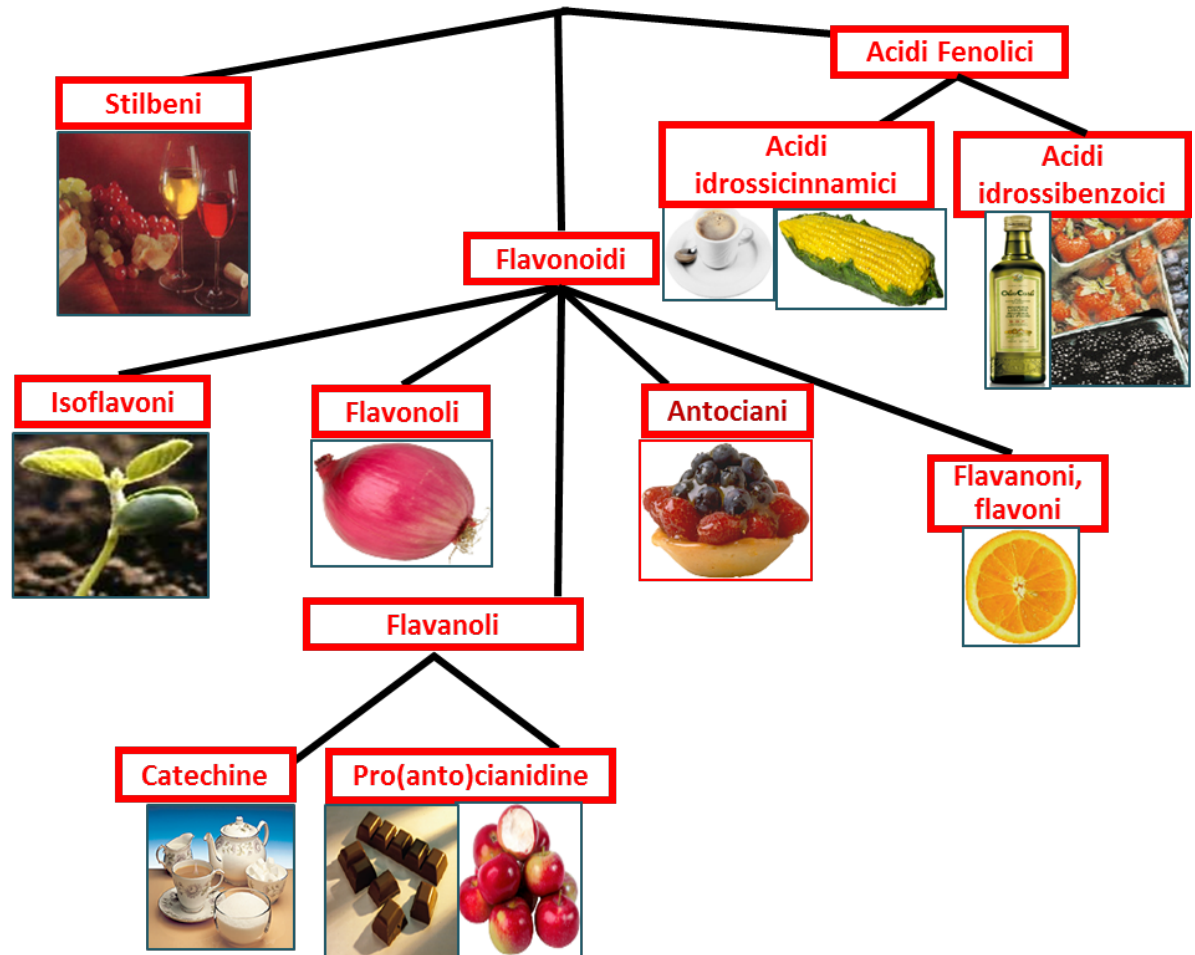


**Nutraceutici, Alimenti Funzionali e Integratori:**  
 risorsa e strumento della Medicina per accrescere nel paziente la consapevolezza dei fattori di salute

# Difese antiossidanti esogene

**Vitamine antiossidanti**

**polifenoli**



**Nutraceutici, Alimenti Funzionali e Integratori:**  
risorsa e strumento della Medicina per accrescere nel paziente la consapevolezza dei fattori di salute

# I Polifenoli

- Sono assorbiti in quantità piuttosto bassa ed i loro livelli ematici sono molto più bassi di quelli di vitamine come ascorbato e tocoferoli
- Sono modificati durante i processi metabolici



# Polifenoli

Antiossidanti e non solo....

## Attività biologiche

Modulatori di → vie di segnale intracellulare  
attività enzimatiche  
recettoriale



**Nutraceutici, Alimenti Funzionali e Integratori:**  
risorsa e strumento della Medicina per accrescere nel paziente la consapevolezza dei fattori di salute

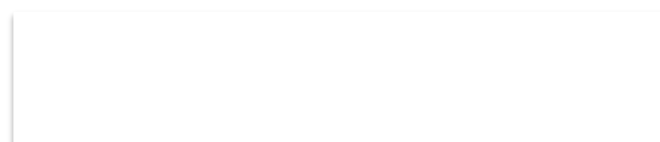
- Oleuropeina
  - Acido protocatecuico
- Macrofagi murini J774 A.1

I due polifenoli proteggono le LDL  
dall'ossidazione anche quando non sono  
presenti nel mezzo di coltura.

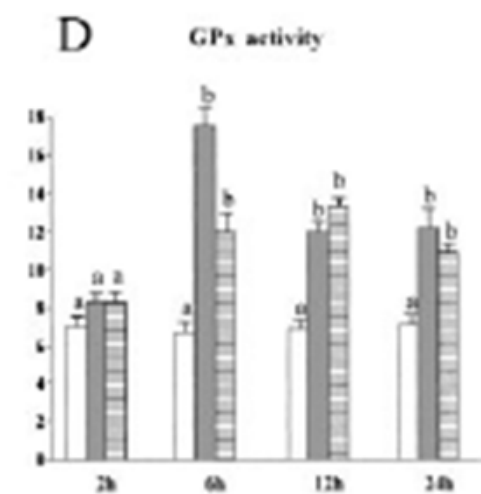
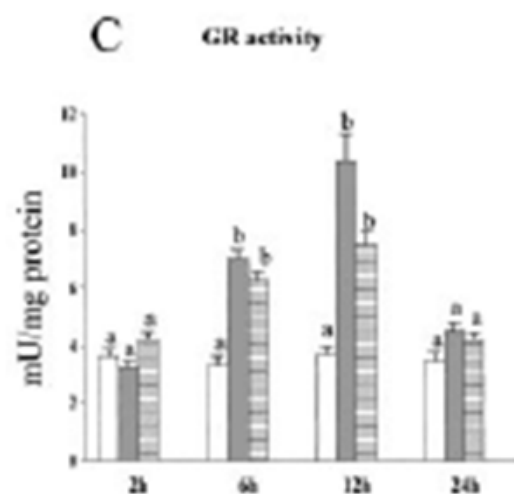
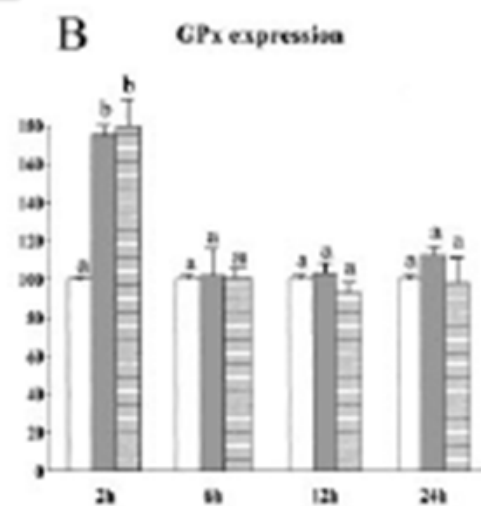
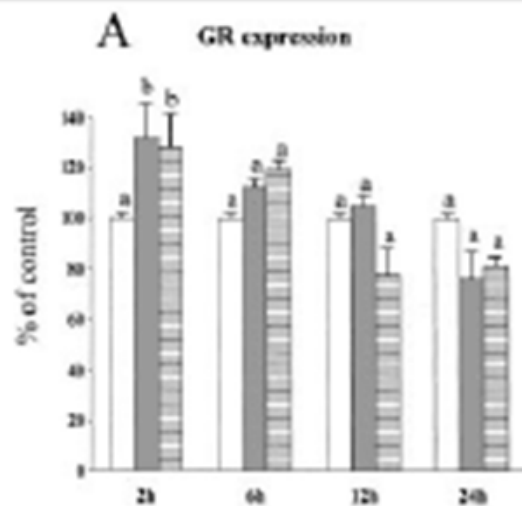
- **Diminuzione di radicali liberi prodotti**
- **Aumento del GSH**

**Polifenoli dell'olio di oliva innescano processi  
cellulari di difesa.**



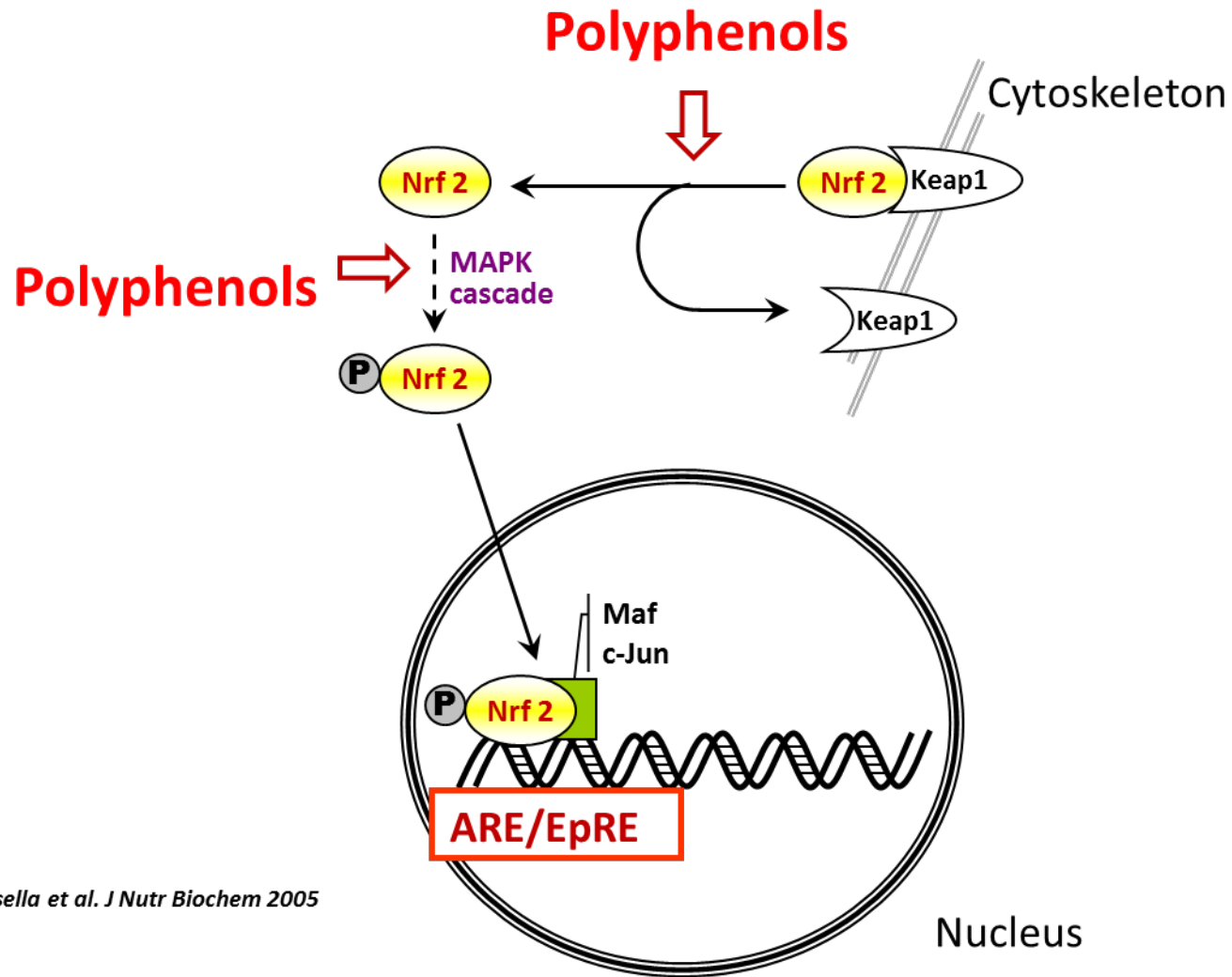


- Untreated cells
- Cells + Protocatechuic acid
- ▨ Cells + Oleuropein



**Nutraceutici, Alimenti Funzionali e Integratori:**  
risorsa e strumento della Medicina per accrescere nel paziente la consapevolezza dei fattori di salute

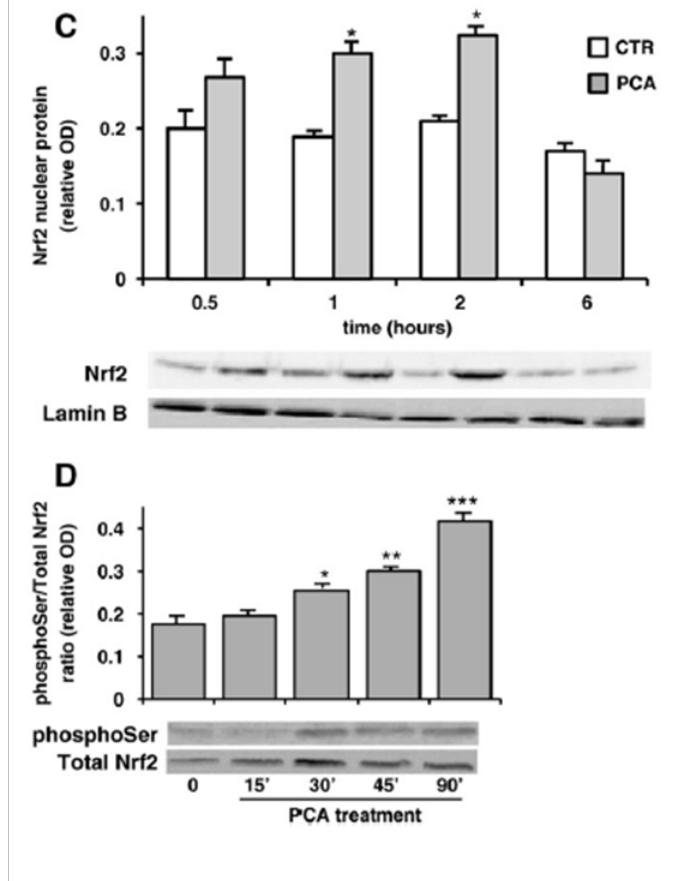
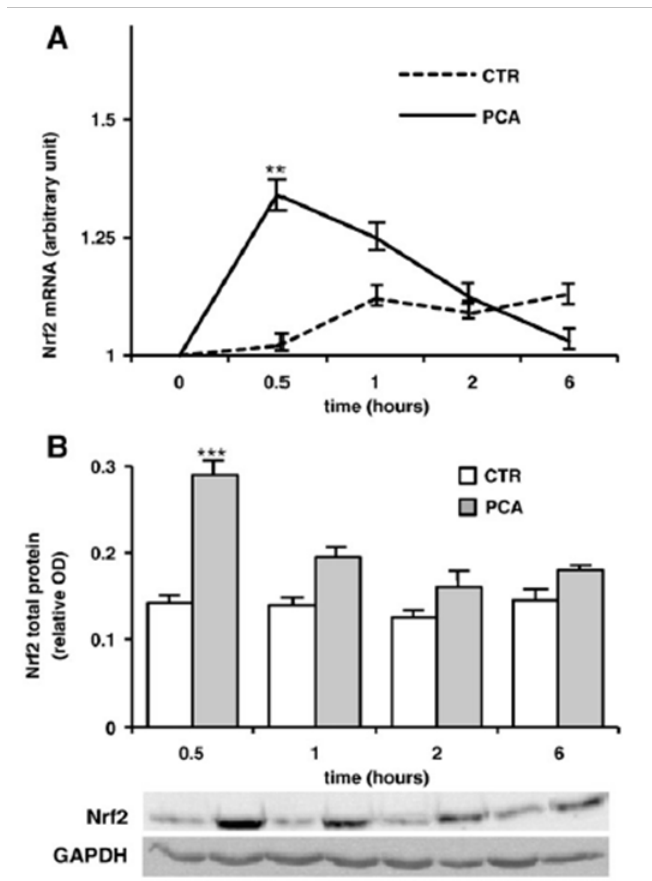
# Meccanismi di regolazione degli enzimi di fase 2



R. Masella et al. J Nutr Biochem 2005



**Nutraceutici, Alimenti Funzionali e Integratori:**  
risorsa e strumento della Medicina per accrescere nel paziente la consapevolezza dei fattori di salute



*R. Vari et al. J Nutr Biochem, 2011*



**Nutraceutici, Alimenti Funzionali e Integratori:**  
 risorsa e strumento della Medicina per accrescere nel paziente la consapevolezza dei fattori di salute

## Olive oil polyphenols enhance the expression of cholesterol efflux related genes *in vivo* in humans. A randomized controlled trial

Marta Farràs<sup>a,b</sup>, Rosa M. Valls<sup>c</sup>, Sara Fernández-Castillejo<sup>c</sup>, Montserrat Giralte<sup>c</sup>, Rosa Solà<sup>c</sup>, Isaac Subirana<sup>d</sup>,  
María-José Motilva<sup>e</sup>, Valentini Konstantinidou<sup>c</sup>, María-Isabel Covas<sup>a,\*</sup>,<sup>1</sup>, Montserrat Fitó<sup>a,\*</sup>,<sup>1</sup>

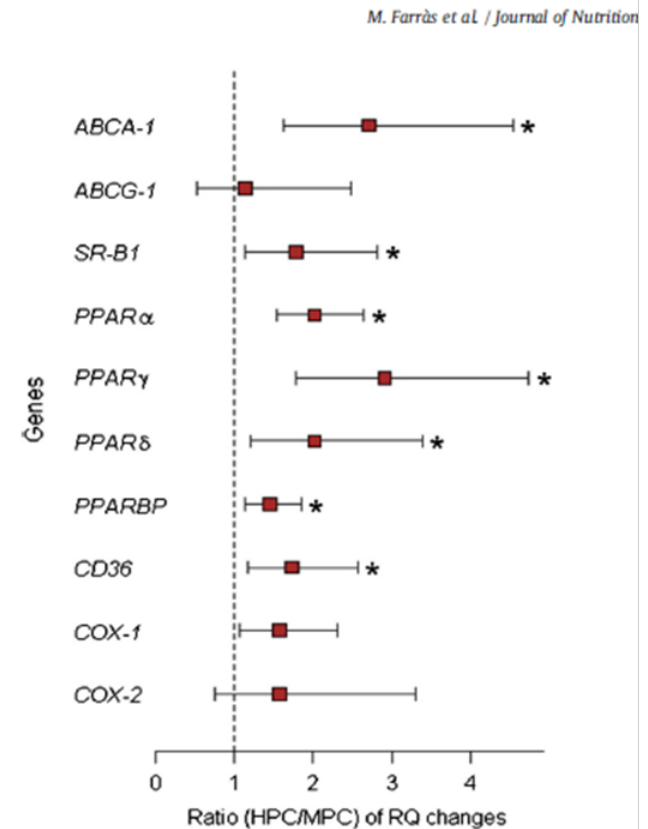
22 partecipanti ipertesi;  
cross-over randomizzato; a doppio  
cieco.

30 ml di uno dei due olii di oliva :

- **MPC**= a medio contenuto di polifenoli
- **HPC** = MPC arricchito con un estratto di polifenoli (7 mg /ml di olio)

Dopo 5 h **mRNA** dei geni responsabili del trasporto di colesterolo dalle cellule alle HDL nelle cellule bianche del

sangue



**Nutraceutici, Alimenti Funzionali e Integratori:**

risorsa e strumento della Medicina per accrescere nel paziente la consapevolezza dei fattori di salute

## Nut consumption is associated with decreased health risk factors for cardiovascular disease and metabolic syndrome in U.S. adults: NHANES 1999-2004.

O'Neil CE<sup>1</sup>, Keast DR, Nicklas TA, Fulgoni VL 3rd.

### ⊕ Author information

#### Abstract

**BACKGROUND:** Few recent epidemiologic studies have assessed the effect that nut consumption (including tree nuts and peanuts) has on health risks, including metabolic syndrome (MetS).

**OBJECTIVE:** This study compared the health risk for cardiovascular disease, type 2 diabetes, and MetS of nut consumers with that of nonconsumers.

**DESIGN:** Adults 19+ years (n = 13,292) participating in the 1999-2004 National Health and Nutrition Examination Survey were used. Intake from 24-hour recalls was used to determine intake. Nut/tree nut consumers consumed  $\geq 1/4$  ounce per day. Covariate-adjusted means, standard errors, and prevalence rates were determined for the nut consumption groups.

**RESULTS:** The prevalence of nut consumers was  $18.6\% \pm 0.7\%$  and  $21.0\% \pm 0.9\%$  in those 19-50 years and 51 years and older, respectively. Nut consumption was associated with a decreased body mass index ( $27.7 \text{ kg/m}^2 \pm 0.2$  vs  $28.1 \pm 0.1 \text{ kg/m}^2$ ,  $p < 0.05$ ), waist circumference ( $95.6 \pm 0.4 \text{ cm}$  vs  $96.4 \pm 0.3 \text{ cm}$ ,  $p < 0.05$ ), and systolic blood pressure ( $121.9 \pm 0.4 \text{ mmHg}$  vs  $123.20 \pm 0.3 \text{ mmHg}$ ,  $p < 0.01$ ) compared with nonconsumers. Tree nut consumers also had a lower weight ( $78.8 \pm 0.7 \text{ kg}$  vs  $80.7 \pm 0.3 \text{ kg}$ ,  $p < 0.05$ ). Nut consumers had a lower percentage of two risk factors for MetS: hypertension ( $31.5\% \pm 1.0\%$  vs  $34.2\% \pm 0.8\%$ ,  $p < 0.05$ ) and low high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) ( $29.6\% \pm 1.0\%$  vs  $34.8\% \pm 0.8\%$ ,  $p < 0.01$ ). Tree nut consumers had a lower prevalence of four risk factors for MetS: abdominal obesity ( $43.6\% \pm 1.6\%$  vs  $49.5\% \pm 0.8\%$ ,  $p < 0.05$ ), hypertension ( $31.4\% \pm 1.2\%$  vs  $33.9\% \pm 0.8\%$ ,  $p < 0.05$ ), low HDL-C ( $27.9\% \pm 1.7\%$  vs  $34.5\% \pm 0.8\%$ ,  $p < 0.01$ ), high fasting glucose ( $11.4\% \pm 1.4\%$  vs  $15.0\% \pm 0.7\%$ ,  $p < 0.05$ ), and a lower prevalence of MetS ( $21.2\% \pm 2.1\%$  vs  $26.6\% \pm 0.7\%$ ,  $p < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Nut/tree nut consumption was associated with a decreased prevalence of selected risk factors for cardiovascular disease, type 2 diabetes, and MetS.



**Nutraceutici, Alimenti Funzionali e Integratori:**

risorsa e strumento della Medicina per accrescere nel paziente la consapevolezza dei fattori di salute

ORIGINAL ARTICLE

## Association of Nut Consumption with Total and Cause-Specific Mortality

Ying Bao, M.D., Sc.D., Jiali Han, Ph.D., Frank B. Hu, M.D., Ph.D.,  
Edward L. Giovannucci, M.D., Sc.D., Meir J. Stampfer, M.D., Dr.P.H.,  
Walter C. Willett, M.D., Dr.P.H., and Charles S. Fuchs, M.D., M.P.H.

369; 2013

Associazione tra consumo di frutta secca oleosa e mortalità totale e causa-specifica in 76,464 donne arruolate nel Nurses' Health Study (1980–2010) e 42,498 uomini arruolati nel Health Professionals Follow-up Study (1986–2010).



**Table 1.** Hazard ratios for deaths compared with participants who did not eat nuts (17)

	Multivariable-adjusted HRs (95% CI)	Frequency of nut consumption	<i>P</i> <sub>trend</sub> *
Total mortality	0.93 (0.90 to 0.96)	< 1 per week	<.001
	0.89 (0.86 to 0.93)	1 per week	
	0.87 (0.83 to 0.90)	2 to 4 times per week	
	0.85 (0.79 to 0.91)	5 or 6 times per week	
	0.80 (0.73 to 0.86)	7 or more times per week	
Cardiovascular disease	0.84 (0.78 to 0.90)	< 1 per week	<.001
	0.83 (0.76 to 0.89)	1 per week	
	0.79 (0.73 to 0.86)	2 to 4 times per week	
	0.75 (0.62 to 0.84)	5 or more times per week	
Heart disease	0.84 (0.77 to 0.91)	< 1 per week	<.001
	0.78 (0.71 to 0.86)	1 per week	
	0.75 (0.68 to 0.82)	2 to 4 times per week	
	0.71 (0.63 to 0.81)	5 or more times per week	
Cancer	0.93 (0.88 to 0.98)	< 1 per week	.03
	0.93 (0.87 to 1.00)	1 per week	
	0.92 (0.85 to 0.98)	2 to 4 times per week	
	0.89 (0.81 to 0.99)	5 or more times per week	
		week	

\* Statistical tests were two-sided, and *P* values were calculated with the use of the Wald test. HR = hazard ratio.



~50 g/day follow-up of 8 weeks



TRIGLICERIDI



GLICEMIA



Circonferenza vita

BMI

HDL-C

Pressione sanguigna

BMJ Open 2014;4:e004660. doi:10.1136/bmjopen-2013-004660



**Nutraceutici, Alimenti Funzionali e Integratori:**

risorsa e strumento della Medicina per accrescere nel paziente la consapevolezza dei fattori di salute

# Frutta secca

	Nocciole	Noci	Pinoli	Arachidi	Mandorle	Pistacchi
Energia	655 Kcal	<b>689 Kcal</b>	595 Kcal	598 Kcal	603 Kcal	608 Kcal
Parte edibile	42 %	39 %	<b>100 %</b>	65 %	24 %	50 %
Acqua	4,5 g	3,5 g	4,3 g	2,3 g	<b>5,1 g</b>	3,9 g
Carboidrati	6,1 g	5,1 g	4,0 g	<b>8,5 g</b>	4,6 g	8,1 g
Grassi	64,1 g	<b>68,1 g</b>	50,3 g	50,0 g	55,3 g	56,1 g
Proteine	13,8 g	14,3 g	<b>31,9 g</b>	29,0 g	22,0 g	18,1 g
Fibre	8,1 g	6,2 g	4,5 g	10,9 g	<b>12,7 g</b>	10,6 g
vitamina E	15,00 mg	4,0 mg	-	-	<b>26,0 mg</b>	4,0 mg
Ferro	3,3 mg	2,4 mg	2,0 mg	3,5 mg	3,0 mg	<b>7,3 mg</b>
Calcio	150 mg	61 mg	40 mg	64 mg	<b>240 mg</b>	131 mg
Fosforo	322 mg	300 mg	466 mg	283 mg	<b>550 mg</b>	500 mg
Potassio	466 mg	603 mg		680 mg	780 mg	<b>972 mg</b>



**Nutraceutici, Alimenti Funzionali e Integratori:**  
risorsa e strumento della Medicina per accrescere nel paziente la consapevolezza dei fattori di salute



- Acidi grassi insaturi n-3
- Arginina
- Acido folico
- Vitamine del gruppo B



Migliorare  
metabolismo  
lipidico

Diminuire il carico  
glicemico della  
dieta

Diminuire i  
processi  
infiammatori



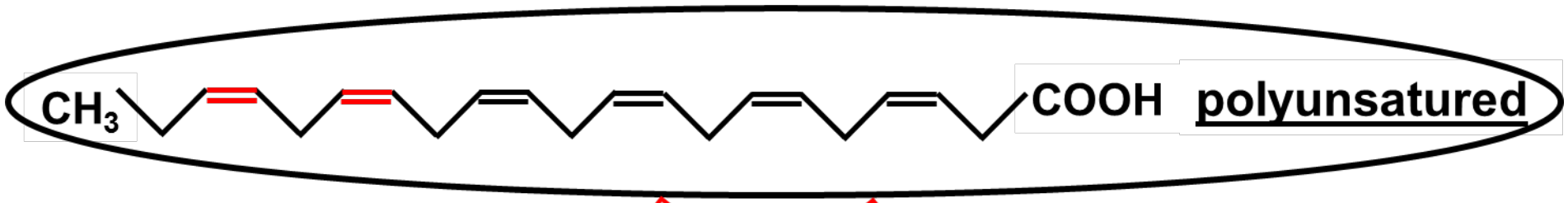
# Effetti nutrigenomici della frutta secca (Predimed cohort)

**Table 4.** Changes in the expression of circulating markers of plaque instability and other inflammatory biomarkers.

		MD+EVOO (n = 55)		MD+Nuts (n = 55)		Low-fat diet (n = 54)		P <sub>int</sub> <sup>d</sup>
		Mean	P <sup>a</sup>	Mean	P <sup>a</sup>	Mean	P <sup>a</sup>	
sVCAM (ng/mL)	Baseline <sup>1</sup>	872±47.0		935±49.2		776±48.6		0.30
	1y <sup>1</sup>	734±44.9		727±47.1		720±46.5		
	Mean changes <sup>2</sup>	-138 (-251 to -25.2)	0.02	-208 (-327 to -89.6)	0.001	-55.6 (-173 to 61.5)	0.35	
sICAM (ng/mL)	Baseline	437±27.3		394±23.3		369±24.0		0.04
	1y	217±22.0		364±18.8		431±19.2		
	Mean changes	-220 (-273 to -166) <sup>b</sup>	<0.001	-303 (-76.1 to 15.5) <sup>b</sup>	0.20	62.3 (15.5 to 109) <sup>b</sup>	0.01	
sE-SEL (ng/mL)	Baseline	28.6±2.5		33.0±2.6		32.3±2.6		0.55
	1y	26.9±2.4		28.3±2.5		30.1±2.5		
	Mean changes	-1.7 (-4.5 to 1.2)	0.26	-4.7 (-7.7 to -1.7)	0.003	-2.2 (-5.3 to 0.9)	0.16	
sP-SEL (ng/mL)	Baseline	91.4±9.3		87.6±9.4		50.0±10.5		0.04
	1y	66.5±8.3		70.8±8.4		51.1±9.3		
	Mean changes	-25.0 (-32.3 to -17.6) <sup>b</sup>	<0.001	-16.8 (-24.3 to -9.4) <sup>b</sup>	<0.001	1.1 (-7.1 to 9.4)	0.78	
IL-6 (pg/mL)	Baseline	0.7±0.1		0.9±0.1		0.7±0.1		0.04
	1y	0.4±0.1		0.5±0.1		1.0±0.1		
	Mean changes	-0.3 (-0.9 to 0.3) <sup>b</sup>	<0.001	-0.4 (-1.0 to 0.2) <sup>b</sup>	<0.001	0.3 (-1.1 to 1.7)	<0.001	
CRP (mg/mL)	Baseline	3.8±1.1		3.5±1.1		3.6±1.1		0.04
	1y	1.9±1.1		2.1±1.1		3.3±1.1		
	Mean changes	-1.9 (-2.4 to -1.6) <sup>b</sup>	<0.001	-1.4 (-2.1 to -0.7) <sup>b</sup>	<0.001	-0.3 (-1.3 to 0.8)	0.46	
IL-18 (pg/mL)	Baseline	139±14.3		131±14.5		103±14.6		0.18
	1y	137±13.1		112±13.2		101±13.4		
	Mean changes	-1.8 (-13.8 to 10.2)	0.76	-18.6 (6.4 to 30.7)	0.003	-1.3 (-13.5 to 11.0)	0.84	
IL-10 (pg/mL)	Baseline	1.4±1.1		1.3±1.1		1.2±1.1		0.40
	1y	1.5±1.1		1.4±1.1		1.3±1.1		
	Mean changes	0.05 (-0.2 to 0.3)	0.62	0.05 (-0.2 to 0.3)	0.60	0.1 (-0.1 to 0.3)	0.29	
IL-18/IL-10 ratio	Baseline	31.9±4.0		17.0±4.1		20.6±4.0		0.02
	1y	17.2±3.4		7.9±3.5		19.0±3.4		
	Mean changes	-14.7 (-23.1 to -6.2)	0.001	-9.1 (-18.0 to -0.3)	0.04	-1.6 (-10.1 to 6.9)	0.71	
MMP-9 (ng/mL)	Baseline	7.7±1.2		7.9±1.2		6.2±1.2		0.78
	1y	10.0±1.2		10.4±1.2		10.5±1.2		
	Mean changes	2.3 (0.9 to 3.8)	0.13	2.5 (1.1 to 3.8)	0.11	4.3 (1.2 to 7.3)	0.003	
TIMP-1 (ng/mL)	Baseline	143±6.7		146±7.3		144±7.2		0.94
	1y	146±7.4		144±8.2		152±8.2		
	Mean changes	2.7 (-8.7 to 14.0)	0.64	-2.4 (-14.9 to 10.1)	0.71	7.5 (-4.7 to 19.8)	0.23	
MMP-9/TIMP-1 ratio	Baseline	0.06±1.2		0.06±1.2		0.04±1.2		0.60



**Nutraceutici, Alimenti Funzionali e Integratori:**  
risorsa e strumento della Medicina per accrescere nel paziente la consapevolezza dei fattori di salute



**$\omega$ -3 PUFA**

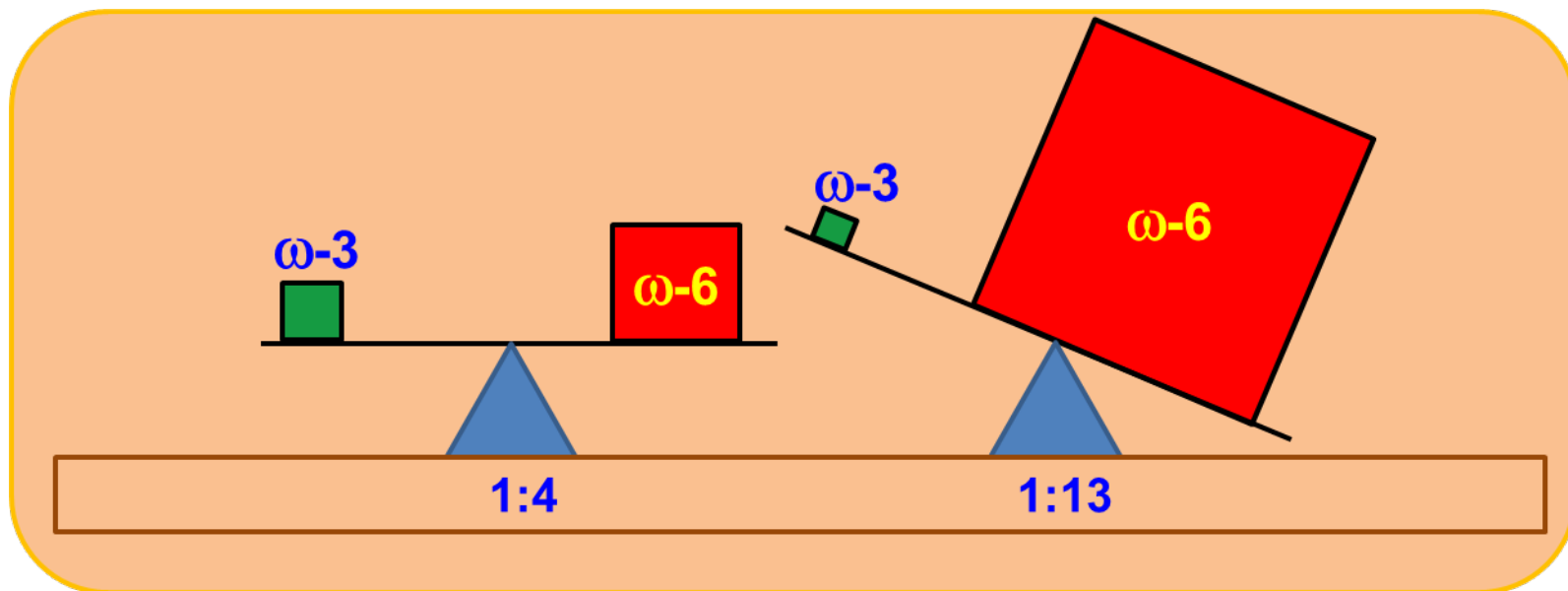
**anti-inflammatory**

**$\omega$ -6 PUFA**

**pro-inflammatory**



**Nutraceutici, Alimenti Funzionali e Integratori:**  
risorsa e strumento della Medicina per accrescere nel paziente la consapevolezza dei fattori di salute



Source INRAN 2012



**Nutraceutici, Alimenti Funzionali e Integratori:**  
risorsa e strumento della Medicina per accrescere nel paziente la consapevolezza dei fattori di salute

# L'inflammation

- Aumento del rischio di malattia
- Influenza della dieta



**Acidi grassi**



Precursori di mediatori lipidici che hanno un ruolo fondamentale nei processi infiammatori



# Obesità

Acidi grassi della dieta



**Infiammazione cronica a basso livello**



## Malattie croniche-degenerative



**Nutraceutici, Alimenti Funzionali e Integratori:**

risorsa e strumento della Medicina per accrescere nel paziente la consapevolezza dei fattori di salute

# **L'obesità rappresenta uno dei maggiori fattori di rischio per malattie cronico-degenerative**

- **44% di T2D**
  - **23% di CVD**
  - **7 - 41% di tumori (11% of CRC in Europa)**
- sono attribuibili ad obesità**

**WHO 2013**



**Nutraceutici, Alimenti Funzionali e Integratori:**  
risorsa e strumento della Medicina per accrescere nel paziente la consapevolezza dei fattori di salute

# BMI e cancro del colon-retto

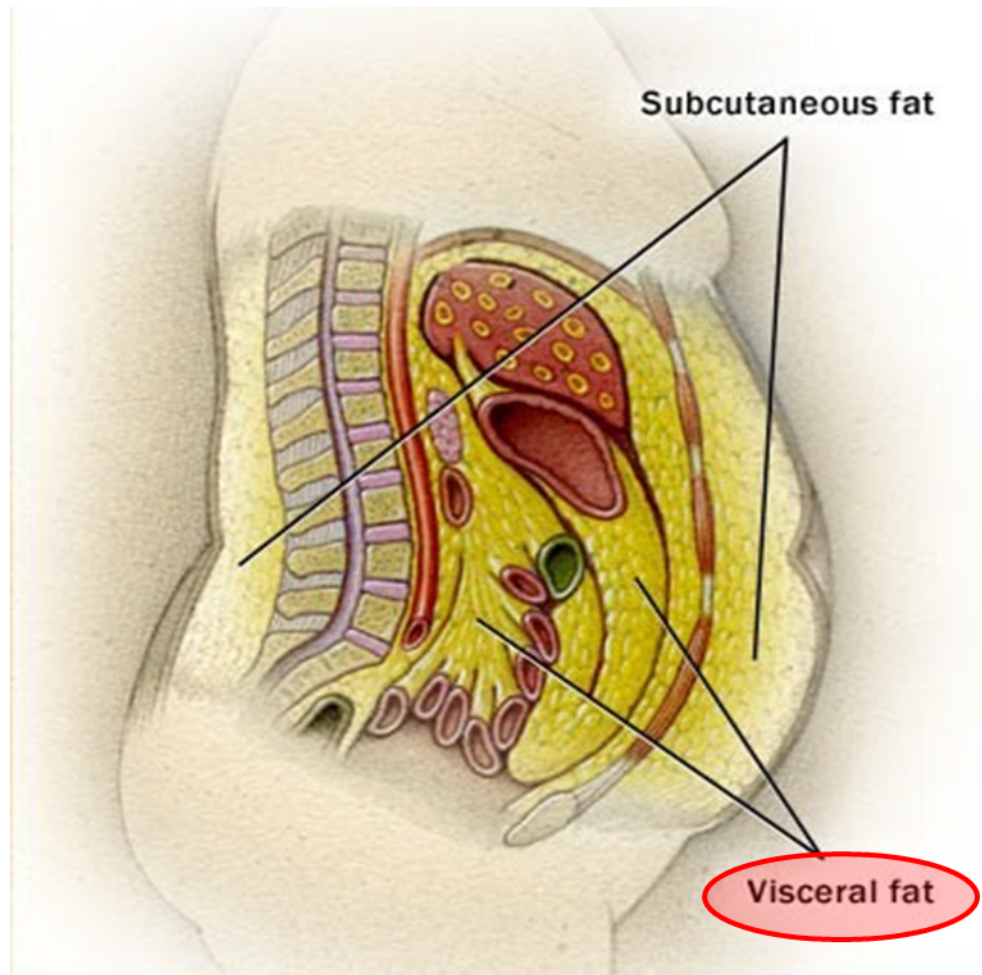
**Negli uomini ogni 5 unità di aumento del BMI aumenta**

**del 25% il rischio di CRC**

*Am J Epidemiol 2011; 174(10): 1127-1139*

**BMI + colorectal cancer nel 2014 = 97 pubblicazioni**

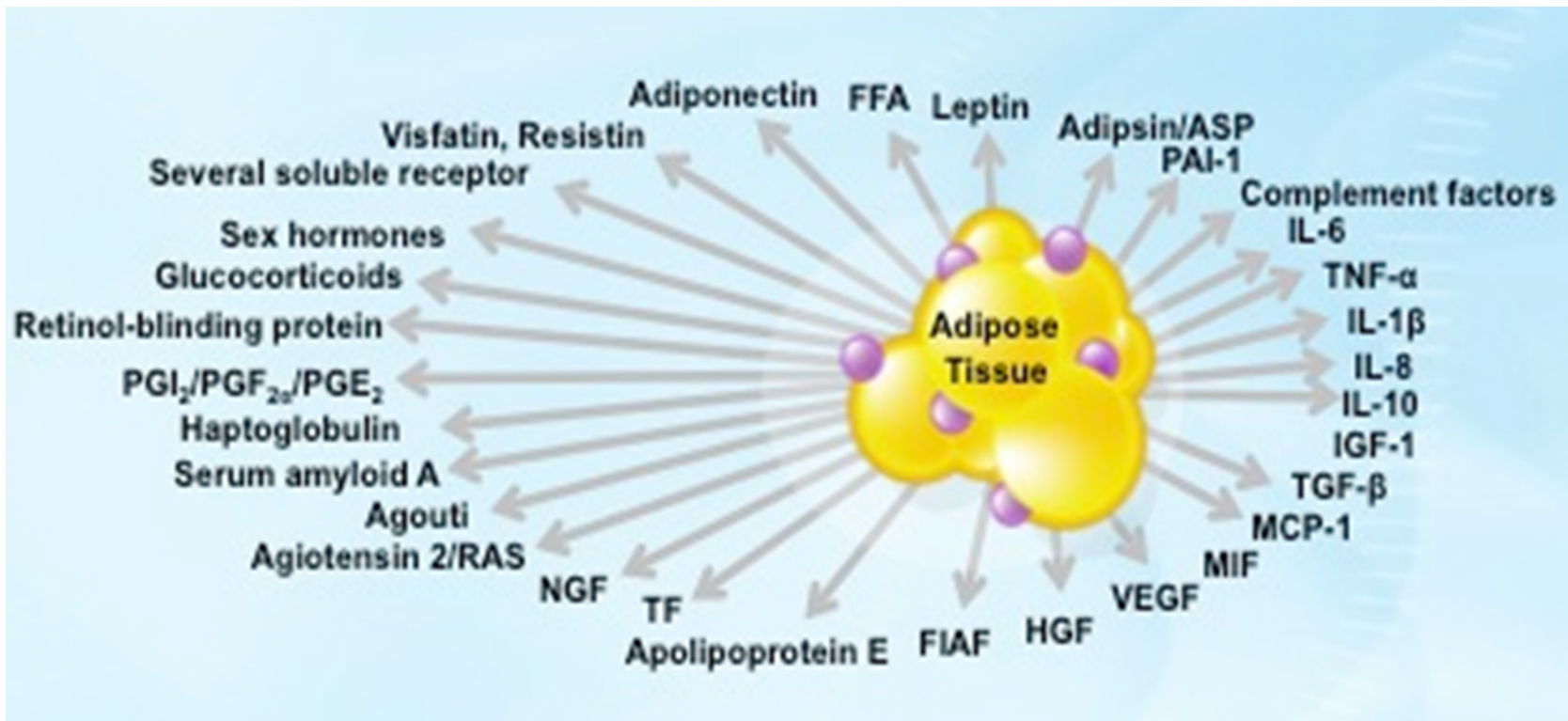




Ipotesi: vista la vicinanza anatomica tra grasso viscerale e intestino, i prodotti infiammatori secreti dal tessuto adiposo viscerale possono facilmente esercitare la loro azione



**Nutraceutici, Alimenti Funzionali e Integratori:**  
risorsa e strumento della Medicina per accrescere nel paziente la consapevolezza dei fattori di salute



**Il tessuto adiposo è un organo endocrino molto attivo**

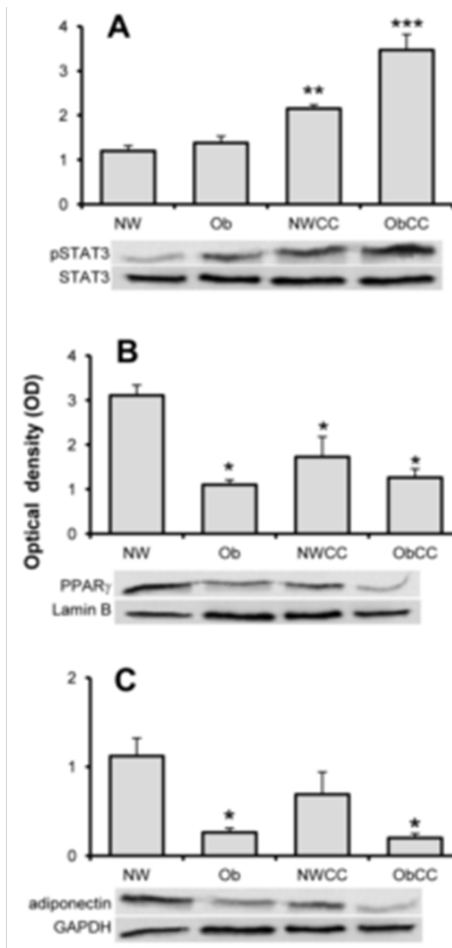


**Nutraceutici, Alimenti Funzionali e Integratori:**  
 risorsa e strumento della Medicina per accrescere nel paziente la consapevolezza dei fattori di salute

# Scopo dello studio

- **Determinare se il tessuto adiposo viscerale di pazienti affetti da cancro mostrasse segni di infiammazione**
- **Definire se la potenziale infiammazione potesse essere correlata a modifiche quantitative o qualitative della composizione in acidi grassi del tessuto adiposo**





Il tessuto adiposo dei pazienti con cancro del colon mostrava segni di infiammazione a livello molecolare



L'obesità esacerbava questa condizione

L'infiammazione era presente anche nei non-obesi affetti da tumore



Indipendente dalla quantità di grasso

D'Archivio M et al. PlosOne 2013, 8



**Può dipendere dalla sua qualità?**



**Nutraceutici, Alimenti Funzionali e Integratori:**

risorsa e strumento della Medicina per accrescere nel paziente la consapevolezza dei fattori di salute

	NW	Ob	NWCC	ObCC
<b>Saturated FAs (%)</b>	30±3	32±4	31±3	30±3
<b>Monounsaturated FAs (%)</b>	59±4	54±5	58±3	55±6
<b>ω3-PUFAs (%)</b>	0.8±0.1	0.7±0.2	0.7±0.2	0.9±0.2
<b>ω6-PUFAs (%)</b>	10.6±1.1	12.8±1.4	10.6±0.2	14.0±1.2 <sup>*#</sup>

*D'Archivio M et al. PlosOne 2013, 8*



**Nutraceutici, Alimenti Funzionali e Integratori:**

risorsa e strumento della Medicina per accrescere nel paziente la consapevolezza dei fattori di salute

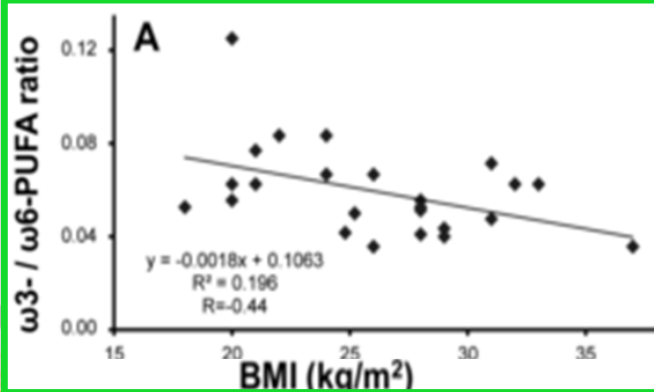
	NW	Ob	NWCC	ObCC
$\omega 3 / \omega 6$ -PUFA ratio	0.08 $\pm$ 0.009	0.056 $\pm$ 0.008 <sup>*</sup>	0.065 $\pm$ 0.006 <sup>*</sup>	0.059 $\pm$ 0.006 <sup>*</sup>

Decreased  $\omega 3 / \omega 6$  ratio in adipose tissue of all obese patients

BMI inversely correlated with  $\omega 3 / \omega 6$  ratio (with increasing BMI,  $\omega 3 / \omega 6$  ratio decreases)



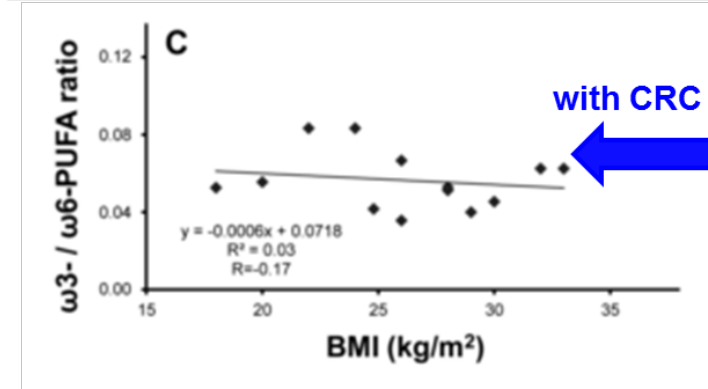
confirm the link between obesity and a particular fatty acid composition



Decreased  $\omega 3 / \omega 6$  ratio in adipose tissue of normal weight CRC



independent of increased fat mass

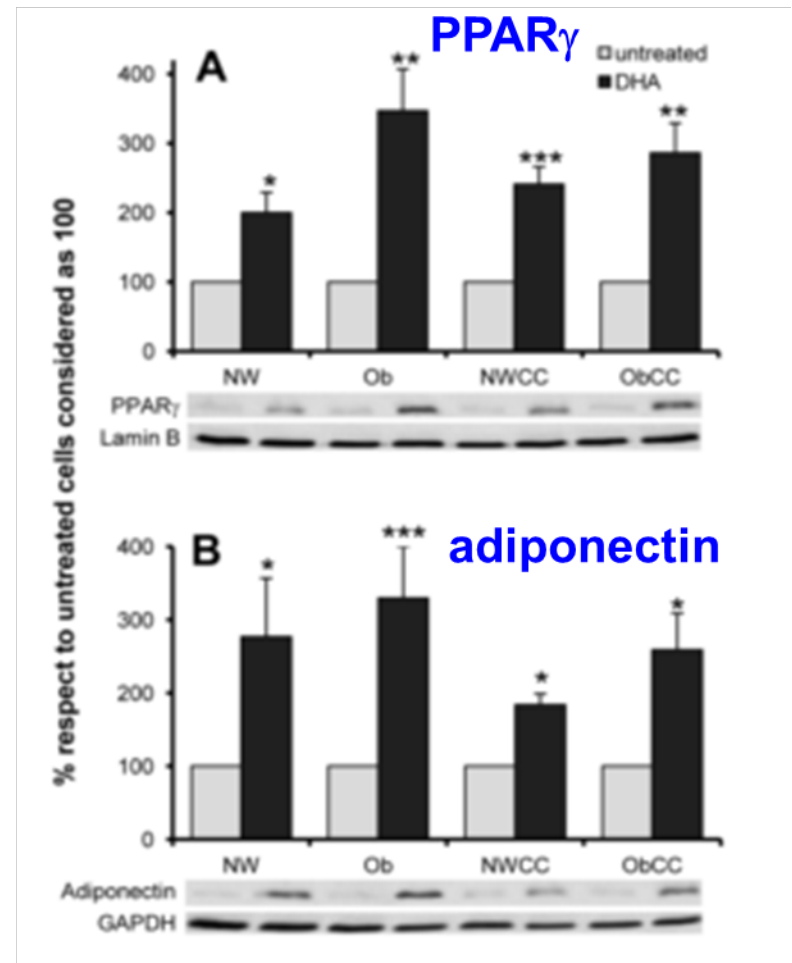
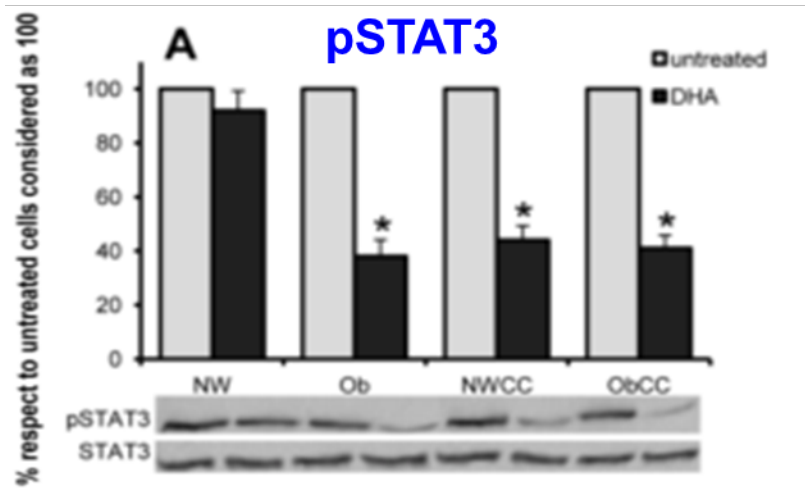


Nutraceutici, Alimenti Funzionali e Integratori:

risorsa e strumento della Medicina per accrescere nel paziente la consapevolezza dei fattori di salute

**Gli acidi grassi polinsaturi  $\omega$  3 possono influenzare l'attività di fattori di trascrizione e quindi l'espressione dei geni da loro regolati?**



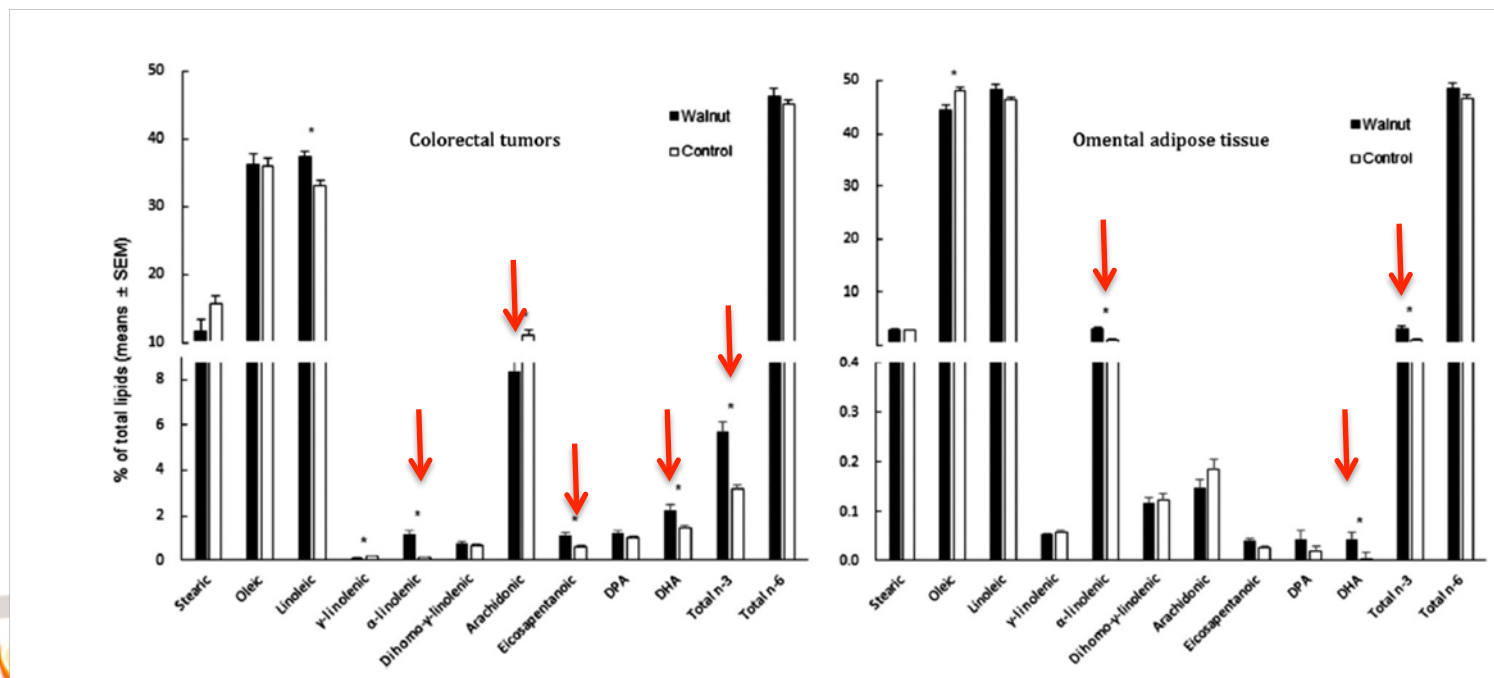


**Nutraceutici, Alimenti Funzionali e Integratori:**  
 risorsa e strumento della Medicina per accrescere nel paziente la consapevolezza dei fattori di salute

RESEARCH ARTICLE

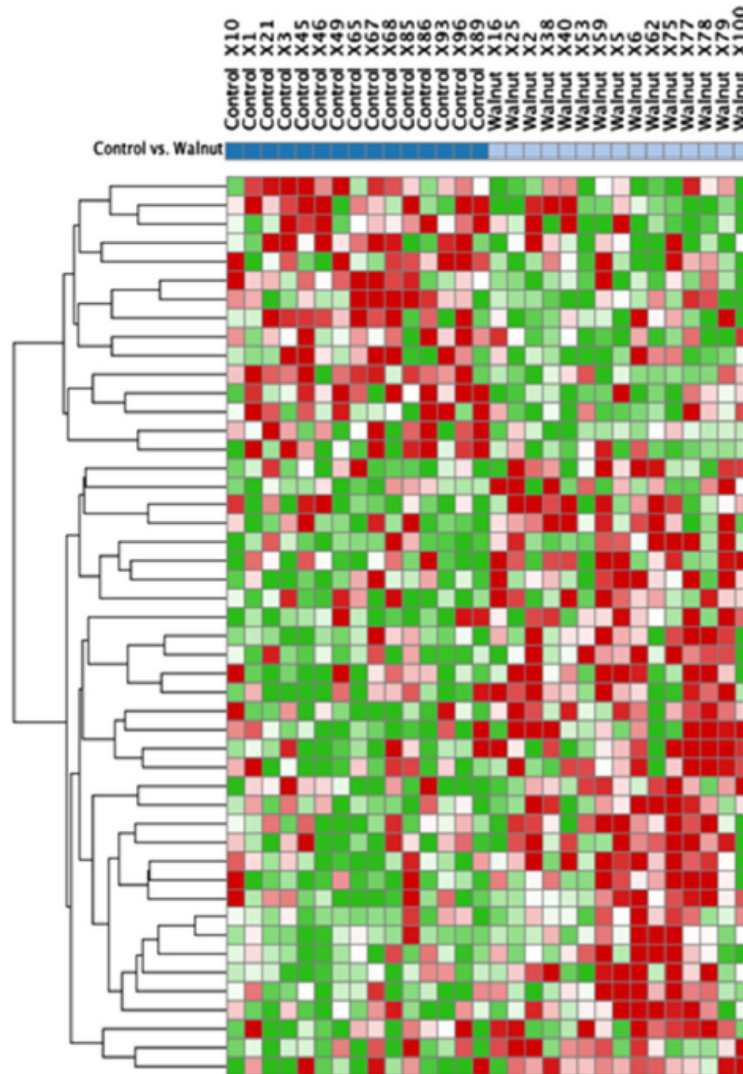
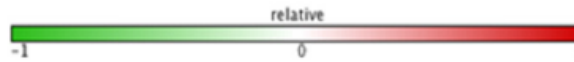
# Dietary walnut suppression of colorectal cancer in mice: Mediation by miRNA patterns and fatty acid incorporation☆☆☆

Michael A. Tsoukas<sup>a,b,\*</sup>, Byung-Joon Ko<sup>a</sup>, Theodore R. Witte<sup>c</sup>, Fadime Dincer<sup>a</sup>,  
W. Elaine Hardman<sup>c</sup>, Christos S. Mantzoros<sup>a,b</sup>



Control vs. Walnut

■ A ■ B



Data	<u>T-test</u>	<u>P-value</u>	<u>Fold Change</u>
hp_mmu-mir-344f_x_st			
mmu-miR-208a-5p_st			
hp_mmu-mir-344c_x_st			
hp_mmu-mir-1934_st			
mmu-miR-1941-3p_st	* 3.0692	0.005988	1.1132
mmu-miR-297a-star_st			
mmu-miR-297c-star_st			
hp_mmu-mir-1893_st			
mmu-miR-186-star_st			
hp_mmu-mir-22_st			
hp_mmu-mir-669i_st			
hp_mmu-let-7c-1_st			
hp_mmu-mir-122_st			
hp_mmu-mir-3101_st			
hp_mmu-mir-883a_st			
hp_mmu-mir-743a_st			
mmu-miR-384-5p_st			
hp_mmu-mir-1195_x_st			
mmu-miR-3101-star_st			
mmu-miR-466p-5p_st			
mmu-miR-153-star_st			
hp_mmu-mir-1955_st			
hp_mmu-mir-1197_st			
mmu-miR-105_st			
mmu-miR-3074-2-3p_st			
mmu-miR-1264-3p_st			
mmu-miR-410-star_st			
hp_mmu-mir-29b-1_st			
hp_mmu-mir-3076_st			
hp_mmu-mir-615_st			
mmu-miR-5098_st			
hp_mmu-mir-344b_x_st			
mmu-miR-449c_st			
mmu-miR-1955-5p_st			
hp_mmu-mir-382_st			
mmu-miR-10b-star_st			
mmu-miR-30d_st			
mmu-miR-1903_st	* -1.8868	0.02794	-1.1243
mmu-miR-210-star_st			
mmu-miR-467c_st	* -2.3079	0.02994	-1.1425
mmu-miR-3068-star_st	* -2.2753	0.01397	-1.2294
mmu-miR-150_st			
hp_mmu-mir-692-2_x_st			
mmu-miR-1955-3p_st			
mmu-miR-3964_st			
hp_mmu-mir-3079_st			
hp_mmu-mir-744_st			
hp_mmu-mir-743b_st			



## Nutraceutici, Alimenti Funzionali e Integratori:

risorsa e strumento della Medicina per accrescere nel paziente la consapevolezza dei fattori di salute

**Il consumo di dieta contenente noci promuove l'incorporazione di acidi grassi protettivi nel tessuto tumorale e nel tessuto adiposo viscerale offrendo una protezione nei confronti dell'infiammazione e dell'angiogenesi.**

**La dieta contenente noci modifica il profilo di espressione degli RNA regolatori, non codificanti, (miRNAs) nei tessuti tumorali modulando i processi infiammatori e contrastando la crescita tumorale.**



Grazie per l'attenzione

