

LE ORIGINI STORICHE DELLA DIETA MEDITERRANEA: IL SEVEN COUNTRIES STUDY OF CARDIOVASCULAR DISEASES

HISTORIC ORIGINS OF THE MEDITERRANEAN DIET: THE SEVEN COUNTRIES STUDY OF CARDIOVASCULAR DISEASES

Alessandro Menotti,¹ Paolo Emilio Puddu²

¹ Associazione per la ricerca cardiologica, Roma

² Dipartimento di scienze cardiovascolari, respiratorie, nefrologiche, anesthesiologiche e geriatriche, Sapienza Università di Roma

Corrispondenza: Paolo Emilio Puddu, paoloemilio.puddu@uniroma1.it

Al Seven Countries Study of cardiovascular diseases viene riconosciuto il merito di aver identificato per la prima volta la cosiddetta dieta mediterranea e averne documentato il ruolo protettivo nei riguardi della cardiopatia coronarica e di altre condizioni morbose. A distanza di oltre 50 anni dall'inizio dello studio, che per alcuni aspetti è ancora in corso, riteniamo utile presentare una revisione meditata delle tappe che hanno portato a tale risultato.

L'iniziativa di studiare lo stile di vita, in particolare le abitudini alimentari, in campioni di popolazione di Paesi e culture diversi è stata di Ancel Keys, professore alla University of Minnesota, che ha lanciato lo studio nel 1957. L'idea è maturata sulla base di vecchie osservazioni di patologia geografica, di studi metabolici sul ruolo dei vari acidi grassi nel modulare i livelli di colesterolemia, quindi sulla semplice equazione (sequenza) grassi saturi-colesterolemia-cardiopatia coronarica e, infine, sulla base di una serie di studi pilota e di fattibilità condotti in vari Paesi.

Lo studio come tale è stato preceduto da lunghe operazioni per la messa a punto e la standardizzazione delle tecniche di misura, dei questionari, degli strumenti, dei criteri diagnostici e di un addestramento sistematico di molti collaboratori nei vari Paesi coinvolti. Quando possibile, misure e codifiche sono state eseguite centralmente.

Le 16 coorti di popolazione erano costituite da uomini di età 40-59 anni (per un totale di 12.763 soggetti) reclutati in 8 nazioni di 7 Paesi (Stati Uniti, Finlandia, Olanda, Italia, Croazia ex-Iugoslavia, Serbia ex-Iugoslavia, Grecia, Giappone); almeno 10 di esse erano localizzate in aree rurali.¹ La scelta dei Paesi

in cui condurre lo studio era mirata a disporre di ambienti contrastanti per differenze probabili o ipotizzate nelle abitudini alimentari e nella mortalità per cardiopatia coronarica. Si sarebbero potuti considerare altri Paesi e coorti, ma le limitazioni finanziarie e la disponibilità dei collaboratori locali a imbarcarsi in un'impresa lunga e difficile rappresentarono i limiti di questa scelta.

Il Seven Countries Study, per la sua struttura multicentrica internazionale, è diventato il prototipo degli studi epidemiologici sulle malattie cardiovascolari a livello internazionale.

La struttura dello studio è quella classica di uno studio epidemiologico longitudinale con un esame iniziale, esami periodici successivi, raccolta sistematica di dati sull'incidenza di malattie cardiovascolari (10 anni per tutte le aree, molto di più per alcune) e della mortalità (attualmente 25 anni per 3 aree, 45 anni per altre 3 aree, 50 anni per 10 aree).

I quesiti a cui dare risposta erano sostanzialmente tre:

- se popolazioni diverse fossero affette da reali differenze di prevalenza, incidenza e mortalità per cardiopatia coronarica (e altre condizioni);
- se, dimostrate tali differenze reali, esse potessero almeno parzialmente essere spiegate da stili di vita e abitudini alimentari diversi;
- se all'interno di singole popolazioni alcune caratteristiche individuali fossero associate allo sviluppo futuro di eventi coronarici e di altre condizioni morbose.

Questa revisione si riferisce solamente al secondo quesito, mentre per gli altri si rimanda a una vasta letteratura.¹⁻⁴ Per quanto riguarda il primo quesito, si ricorda che grandi differenze di prevalenza, incidenza e mortalità per cardiopatia coronarica furono effettivamente identificate tra le coorti e i Paesi coinvolti.¹⁻⁴

All'esame iniziale, le abitudini alimentari furono misurate in sottocampioni di



L'olio d'oliva italiano in un poster degli anni '50 di Gino Boccasile

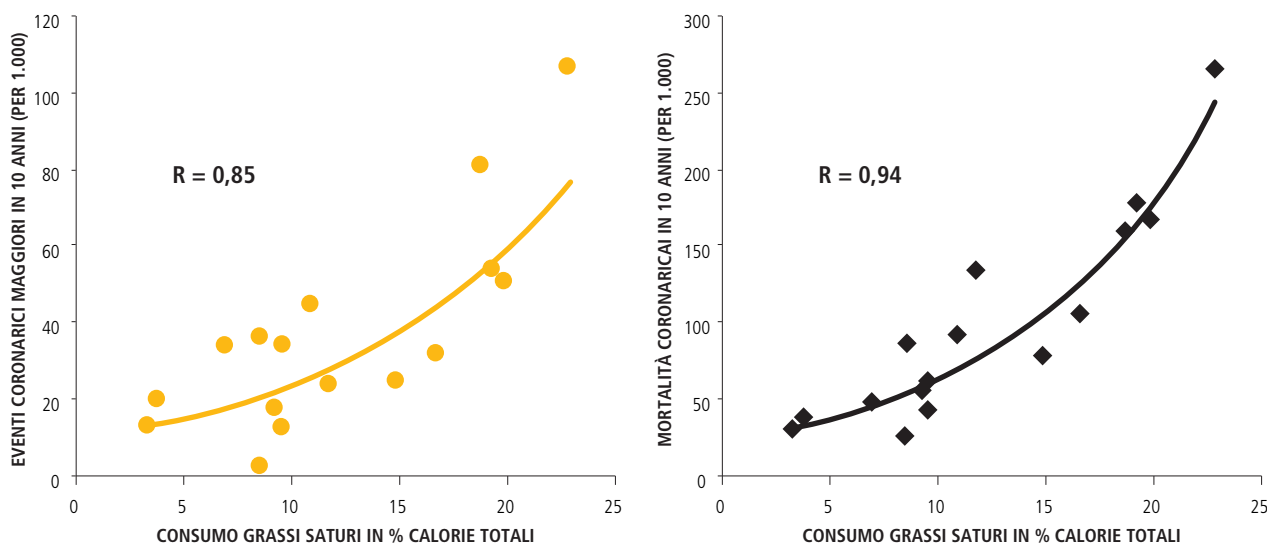


Figura 1. A. Relazioni tra consumo di grassi saturi (dati mediati da Keys 1981,⁶ Keys 1986,⁷ Kromhout 1995⁸) e incidenza di eventi coronarici maggiori in 10 anni (dati da Kromhout 2002)⁴ nelle 16 coorti del Seven Countries Study. **B.** Relazioni tra consumo di grassi saturi (dati mediati da Keys 1981,⁶ Keys 1986,⁷ Kromhout 1995⁸) e mortalità coronarica in 25 anni (dati da Kromhout 2002)⁴ nelle 16 coorti del Seven Countries Study.
Figure 1. A. Relationship between saturated fat intake (data averaged from Keys 1981,⁶ Keys 1986,⁷ Kromhout 1995⁸) and 10-year incidence of major coronary events (data from Kromhout 2002)⁴ in 16 cohorts of the Seven Countries Study. **B.** Relationship between saturated fat intake (data averaged from Keys 1981,⁶ Keys 1986,⁷ Kromhout 1995⁸) and 25-year coronary mortality (dati da Kromhout 2002)⁴ in 16 cohorts of the Seven Countries Study.

ogni coorte con metodologie complesse comprendenti la storia dietetica, la pesata degli alimenti consumati in casa, l'asportazione degli stessi per l'esecuzione di dosaggi chimici dei nutrienti, l'identificazione delle quote di nutrienti sulla base di *food tables* locali, il tutto eseguito più volte in diverse stagioni.⁵⁻⁹ Misure a livello individuale furono eseguite solo in alcune coorti a partire dal riesame del 5° anno, eccetto in Olanda, dove tale approccio è stato effettuato anche all'esame iniziale. Pertanto, molte delle analisi furono sviluppate su base ecologica.

L'interesse, l'impegno e le ipotesi dei primi due decenni dello studio furono concentrati sui possibili rapporti tra nutrienti ed eventi coronarici, in particolare sui grassi saturi e altri tipi di grassi.

A livello ecologico fu trovata una forte relazione diretta tra consumo di grassi saturi (quale percentuale delle calorie totali) e incidenza di eventi coronarici maggiori (fatali e non fatali) in 5 e 10 anni;^{1,2} successivamente, un rapporto ancora più stretto fu identificato tra consumo di grassi saturi e mortalità coronarica in 10, 15 e 25 anni di follow-up,⁶⁻⁸ con coefficienti di correlazione di 0,70 e più. I risultati principali sono sintetizzati in figura 1. Parallelamente fu dimostrata una forte correlazione diretta tra:

- consumo di grassi saturi e colesterolemia media delle 16 coorti;
- colesterolemia media e incidenza coronarica in 5, 10 anni;^{1,2}

■ colesterolemia media e mortalità coronarica in 25 anni.⁸ Un alto consumo di grassi saturi, corrispondente a quozienti elevati di incidenza e mortalità coronarica, erano tipici delle aree del Nord Europa e del Nord America, in contrasto con quelle del Sud Europa (specie le aree mediterranee) e quelle giapponesi.

In tale ambito, si resero disponibili altri dettagli, come le relazioni tra rapporto M/S (grassi monoinsaturi/saturi, i primi derivanti principalmente dall'olio di oliva nei Paesi mediterranei) e mortalità coronarica in 15 anni, che risultarono di tipo inverso e significativo.⁶ Successivamente, fu possibile documentare anche le relazioni tra il consumo di singoli grassi saturi e mortalità coronarica in 25 anni.⁸

Dopo i primi 20-25 anni dello studio, l'interesse si spostò verso i consumi alimentari espressi in termini di alimenti, che vennero classificati in 18 gruppi.⁹ Le prime analisi sulle relazioni tra singoli gruppi di alimenti e mortalità coronarica in 25 anni suggerirono che, sempre in termini ecologici, alcuni gruppi di alimenti erano direttamente correlati con la mortalità coronarica in 25 anni, altri lo erano in forma inversa.¹⁰ A fronte di 18 gruppi di alimenti e 16 unità statistiche (coorti), analisi multivariate che utilizzassero i 18 gruppi di alimenti quali fattori predittivi risultarono di difficile esecuzione e interpretazione. Fu, pertanto, necessario utilizzare procedure diverse consistenti nell'identificazione di *pattern* alimentari. Un **approccio a priori** fu proposto da Flaminio Fidanza con la creazione del *Mediterranean Adequacy Index* (indice

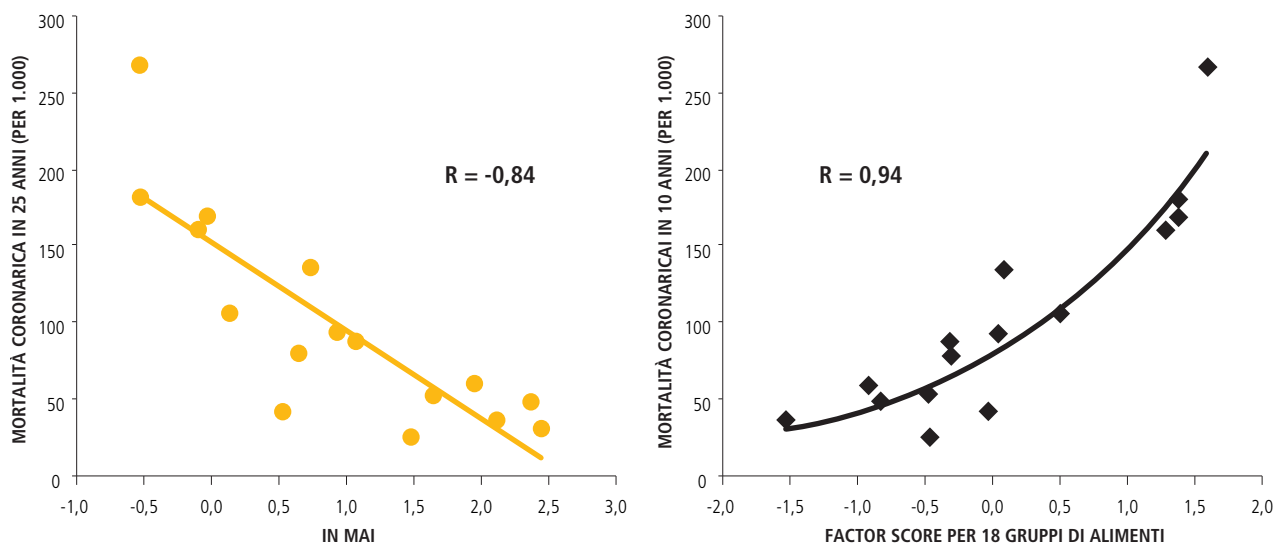


Figura 2. A. Relazioni tra indice MAI (da Fidanza 2004)¹¹ e mortalità coronarica in 25 anni (da Menotti 1999)¹⁰ nelle 16 coorti del Seven Countries Study. **B.** Relazioni tra factor score derivato da 18 gruppi di alimenti e mortalità coronarica in 25 anni (da Menotti 1999)¹⁰ nelle 16 coorti del Seven Countries Study.

Figure 2. A. Relationship between MAI index (from Fidanza 2004)¹¹ and 25-year coronary mortality (from Menotti 1999)¹⁰ in 16 cohorts of the Seven Countries Study. **B.** Relationship between factor score and 25-year coronary mortality (from Menotti 1999)¹⁰ in 16 cohorts of the Seven Countries Study.

MAI), rappresentato dal rapporto (in termini calorici) tra alimenti tipici di una coorte mediterranea (Nicotera in Calabria) e quelli non tipici. La dieta tipica era costituita da una relativa abbondanza di pane, pasta, vegetali, frutta, olio di oliva, pesce e da moderate quantità di carne, latte e derivati, uova, zucchero e derivati, vino. L'indice è tanto più elevato quanto più la dieta è mediterranea. Il logaritmo naturale del MAI risultò negativamente e significativamente correlato con la mortalità coronarica in 25 anni nelle 16 coorti dello studio (figura 2A).¹¹

Un approccio a posteriori venne affrontato con la *factor analysis* utilizzando 18 gruppi di alimenti. Il *factor score* delle singole coorti risultò positivamente e significativamente correlato con la mortalità coronarica in 25 anni nelle 16 coorti (figura 2B).¹⁰

Tutte le analisi sopra descritte avevano alcune caratteristiche comuni:

- nelle aree del Nord Europa e del Nord America si sono riscontrati consumi elevati di grassi saturi, bassi livelli di indice MAI e valori elevati di *factor score* associati a quozienti maggiori di incidenza o mortalità coronarica;
- livelli in decrescendo nei consumi di grassi saturi, in incremento dell'indice MAI e in diminuzione del *factor score* (e, contemporaneamente, in decrescendo dell'incidenza e della mortalità coronarica) si associavano, in successione, alle aree del Sud Europea non mediterranee, poi alle aree del Sud Europea mediterranee, infine a quelle giapponesi;

	COORTI MEDITERRANEE* (n. 4)	COORTI NORD-EUROPEE** (n. 3)	RAPPORTO
MORTALITÀ IN 25 ANNI (PER 1.000)			
Cardiopatia coronarica	84	226	0,37
Tutte le cause	299	527	0,57
ALIMENTI G/DIE			
Pane	406	271	1,50
Cereali	78	53	1,47
Vegetali	194	153	1,27
Frutta	241	52	4,61
Pesce	52	20	2,60
Olio di oliva	69	–	–
Carne	68	156	0,44
Formaggio	10	22	0,45
Latte	187	909	0,21
Altri grassi (compreso burro)	12	82	0,15
Dolci, zucchero e derivati	21	106	0,20

* Montegiorgio (Italia), Dalmazia (Croazia), Creta (Grecia), Corfù (Grecia)
 ** East Finland (Finlandia), West Finland (Finlandia), Zutphen (Olanda)

Tabella 1. Mortalità coronarica e per tutte le cause in 25 anni e consumi di alcuni gruppi di alimenti in 4 coorti mediterranee (in Italia, Grecia e Dalmazia) e 3 coorti nord-europee (in Finlandia e Olanda) nel Seven Countries Study (dati derivati e ricalcolati da Menotti 1999).¹⁰

Table 1. Coronary and all-cause mortality in 25 years and some food groups consumption in 4 Mediterranean cohorts (in Italy, Greece and Dalmatia) and 3 Northern European cohorts (in Finland and the Netherlands) in the Seven Countries Study (data derived and re-computed from Menotti 1999).¹⁰

■ le coorti con quozienti di mortalità coronarica minori erano caratterizzate da consumi più elevati di alimenti di origine vegetale, mentre il contrario avveniva per quelle a mortalità coronarica elevata, dove prevalevano i consumi di prodotti animali. Un esempio di questa situazione è riportato nella tabella 1.

Risultati analoghi furono ottenuti su base individuale, anziché ecologica. Ciò fu possibile solo in alcune coorti e per periodi di follow-up variabili. Per esempio, un *pattern dietetico a priori*, basato sulle raccomandazioni dietetiche dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS), fu definito da uno *score* utilizzando 8 nutrienti e 2 gruppi di alimenti a partire dal 10° anno di follow-up in 5 coorti in Finlandia, Olanda e Italia (n. 3.045), seguite per la mortalità durante i 20 anni successivi.¹² Una maggiore aderenza alle raccomandazioni dell'OMS (terzile superiore della distribuzione dello *score*) si associava a un rischio relativo di 0,87 per la mortalità per tutte le cause, 0,82 per la mortalità coronarica e 0,85 per la mortalità per tumori, rispetto al terzile inferiore (minore aderenza). Le caratteristiche dietetiche del terzile superiore potevano essere assimilate a quelle mediterranee.

In un'analisi condotta sulle *coorti rurali italiane*, l'indice MAI calcolato a livello individuale risultò inversamente e significativamente correlato con la mortalità coronarica in 40 anni di follow-up.¹³ Successivamente, sullo stesso materiale venne impiegata la *factor analysis* (approccio a posteriori) utilizzando 18 gruppi di alimenti e venne identificato un fattore altamente correlato con vari eventi. In particolare, incidenza di cardiopatia coronarica in 20 anni, mortalità in 40 anni per cardiopatia coronarica, per tutte le malattie cardiovascolari, per tumori e per tutte le cause erano inversamente e significativamente correlati con tale fattore.¹⁴ Sebbene complessivamente la dieta di tali popolazioni potesse definirsi mediterranea, tra gli estremi della distribuzione erano evidenti differenze sostanziali nei consumi alimentari, soprattutto per pane, pasta, vegetali, olio di oliva, pesce (in eccesso nell'estremo superiore, quindi favorevole) e latte, zucchero, dolci e alcol (in eccesso nell'estremo inferiore, quindi sfavorevole).

Già dopo la pubblicazione dei risultati relativi ai primi 5 anni di follow-up, divenuta ormai sufficientemente evidente la situazione favorevole delle aree mediterranee in Italia, Grecia e Dalmazia, Keys citò lo stile mediterraneo nel titolo di uno dei suoi libri divulgativi dedicati alla dieta e alla salute.¹⁵ Veniva messo in evidenza il ruolo salutare delle abitudini dietetiche che erano allora caratteristiche nelle popolazioni di alcune zone costiere del Mediterraneo.

Anche se l'interesse principale del Seven Countries Study era diretto alla cardiopatia coronarica, sono state fornite indicazioni sul ruolo protettivo della cosiddetta dieta mediterranea nei riguardi di altre condizioni morbose e della mortalità per tutte le cause.^{6,7}

Studi successivi condotti in molti Paesi, specie in Grecia, Spagna e Italia, hanno rifinito e perfezionato il concetto di dieta mediterranea e il suo ruolo benefico.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Keys A, Blackburn H, Menotti A et al. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 1970;41 suppl 1:1-211.
2. Keys A, Aravanis C, Blackburn H et al (eds). *A multivariate analysis of death and coronary heart disease*. Cambridge Mass, Harvard University Press, 1980; pp. 1-381.
3. Kromhout D, Menotti A, Blackburn H (eds). *The Seven Countries Study. A scientific adventure in cardiovascular disease epidemiology*. Bilthoven (The Netherlands), Marjan Nijssen-Kramer Studio and RIVM, 1994; pp. 1-219.
4. Kromhout D, Menotti A, Blackburn H. *Prevention of coronary heart disease. Diet, lifestyle and risk factors in the Seven Countries Study*. Norwell (MA, USA) and Dordrecht (NL), Kluwer, 2002; pp. 1-267.
5. Den Hartog C, Buzina R, Fidanza F, Keys A, Roine P. *Dietary studies and epidemiology of heart diseases*. Voeding, The Hague (The Netherlands), Stichting tot wetenschappelijke Voordlinchting op Voedingsgebied, 1968; pp. 1-157.
6. Keys A, Aravanis C, Van Buchem F et al. The diet and all-causes death rate in the Seven Countries Study. *Lancet* 1981;2(8237):58-61.
7. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ et al. The diet and 15-year death rate in the Seven Countries Study. *Am J Epidemiol* 1986;124(6):903-15.
8. Kromhout D, Menotti A, Bloemberg B et al. Dietary saturated and trans fatty acids and cholesterol and 25-year mortality from coronary heart disease: the Seven Countries Study. *Prev Med* 1995;24(3):308-15.
9. Kromhout D, Keys A, Aravanis C et al. Food consumption patterns in the 1960s in seven countries. *Am J Clin Nutr* 1989;49(5):889-94.
10. Menotti A, Kromhout D, Blackburn H, Fidanza F, Buzina R, Nissinen A. Food intake patterns and 25-year mortality from coronary heart disease: cross-cultural correlations in the Seven Countries Study. The Seven Countries Study Research Group. *Eur J Epidemiol* 1999;15(6):507-15.
11. Fidanza F, Alberti A, Lanti M, Menotti A. Mediterranean Adequacy Index: correlation with 25-year mortality from coronary heart disease in the Seven Countries Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004;14(6):254-8.
12. Huijbregts P, Feskens E, Räsänen L et al. Dietary pattern and 20 year mortality in elderly men in Finland, Italy, and the Netherlands: longitudinal cohort study. *BMJ* 1997;315(7099):13-7.
13. Menotti A, Alberti-Fidanza A, Fidanza F. The association of the Mediterranean Adequacy Index with fatal coronary events in an Italian middle-aged male population followed for 40 years. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012;22(4):369-75.
14. Menotti A, Alberti-Fidanza A, Fidanza F, Lanti M, Fruttini D. Factor analysis in the identification of dietary patterns and their predictive role in morbid and fatal events. *Pub Health Nutr* 2012;15(7):1232-9.
15. Keys A, Keys M. *How to eat well and stay well. The Mediterranean Way*. Doubleday & Co, Inc, Garden City (New York), 1975.