

COME I NUTRIENTI CONDIZIONANO IL BENESSERE

CARAMIA G.*, FREGA N.** RUFFINI E.***, MALAVOLTA M.**,

**Primario Emerito di Pediatria e Neonatologia
Azienda Ospedaliera Materno Infantile "G. Salesi" - Ancona*

***Dipartimento di Biotecnologie Alimentari, Facoltà di Agraria
Università di Ancona*

****Divisione Pediatria
Azienda Ospedaliera Materno Infantile "G. Salesi" - Ancona*

Introduzione

L'uomo fin dalle sue origini più antiche, o se si vuole da quando Eva addentando la mela ha determinato la sua cacciata dal paradiso terrestre, ha dovuto affrontare il problema essenziale per la sua sopravvivenza: provvedere a procurarsi il cibo. Tutto ciò gli ha imposto di imparare a cacciare, a pascolare, a coltivare, ad usare il fuoco, elemento importante nella preparazione dei cibi, e a cercare di conservare il cibo per poterlo poi utilizzare al momento del bisogno.

L'importanza degli alimenti nell'instaurare e nel mantenere uno status di salute ottimale sia sul piano strettamente fisico che su quello mentale in genere e cognitivo in particolare fu riconosciuta fin dai tempi più antichi tanto che Ippocrate (460-377 a.C.), padre della medicina occidentale, affermò che "La salute positiva dell'uomo richiede la conoscenza della sua costituzione e il potere dei vari cibi naturali o elaborati dalla sua abilità". Tale concetto fu, con il passare dei secoli, sostenuto dalla Scuola Sanitaria Salernitana (XI-XII sec.), che sottolineava come "Il medico del cibo osservare deve: quanto e qual sia, di che sostanza, e quando debba prendersi", da Leonardo da Vinci (1452-1519) il quale affermava che "La vita dell'omo si fa delle cose mangiate", da Ludwig Feuerbach (1804-1872), filosofo umanista tedesco, il quale a conferma dell'importanza della dieta e dei nutrienti con essa apportati, affermava che "l'uomo è ciò che mangia"

La ricerca del cibo ha però rappresentato sempre una vera e propria lotta e non raramente un dramma coinvolgendo l'uomo nell'evoluzione dei secoli dando luogo a guerre, carestie, ad enormi sofferenze per intere popolazioni e a pestilenze, molto spesso legate all'inquinamento dei vari alimenti, condizionando la vita, l'evoluzione, la pace sociale e il progresso civile (1).

Da qualche decennio però la fame è stata bandita da gran parte dell'Europa e da larghe aree delle nazioni più industrializzate dell'occidente: si è verificata la rivoluzione più straordinaria della storia dell'umanità dal punto di vista nutrizionistico, cioè la produzione di quantità di cibo più che abbondante per tutti e di buona qualità.

Evoluzione delle conoscenze

Recenti indagini retrospettive condotte dal gruppo di E. D. Barker (2) hanno portato un contributo scientifico importante sul ruolo dei nutrienti evidenziando che la presenza di condizioni alimentari limitanti lo sviluppo nelle prime epoche della vita, (a partire dalla fase intrauterina e determinate anche dal tipo degli alimenti assunti dalla madre), sarebbero associate nell'adulto ad un più precoce decadimento delle funzioni d'organo ed apparato, portando allo sviluppo di patologie a carattere cronico-degenerativo. A. Lucas inoltre ha messo in luce e diffuso il concetto di "programming", in base al quale è riconosciuto all'alimento non solo un potere nutritivo e utile per star bene ma anche un importante potenziale fattore di programmazione della salute perchè "esistono finestre temporali come il periodo fetale, neonatale e la prima infanzia (3-7), particolarmente sensibili alla nutrizione in termini di conseguenze nell'età successive sullo sviluppo neurologico, l'apprendimento, il comportamento, il metabolismo, la pressione arteriosa, la mineralizzazione dell'osso. Ciò implica cambiamenti adattativi nell'espressione genica, la selezione clonale preferenziale di cellule adattate in tessuti programmati (8) e la proliferazione differenziata programmata di particolari tipi cellulari nei tessuti"(6).

Verrebbe così programmato, in seguito all'assunzione di determinati alimenti, da parte della madre prima e del bambino poi, non solo la qualità dello sviluppo fisico e cognitivo dell'individuo, ma anche la sua futura capacità, o incapacità, di contrastare l'insorgenza di patologie cronico-degenerative quali, per esempio, l'aterosclerosi, l'obesità, l'ipertensione e il diabete.

In quest'ottica, organismo ed alimenti interagiscono interferendo sull'espressione del patrimonio genetico, favorendo o prevenendo patologie degenerative, difetti congeniti, danni ossidativi e disturbi della risposta infiammatoria e immunitaria, determinando così la salute, il benessere e l'equilibrio psicofisico dell'individuo nelle diverse fasi della sua esistenza (9-12)

E' chiaro dunque come si sia passati negli ultimi anni da un concetto di adeguata quantità di alimenti a quello di qualità degli alimenti soprattutto per quanto riguarda la prima infanzia al fine di ottenere un *outcome* ottimale dell'individuo in tutte le fasce d'età (13). In particolare, nell'ottica attuale di qualità totale di una alimentazione questa deve rispondere a precise caratteristiche di adeguatezza nutrizionale (corretta composizione quali-quantitativa) e di sicurezza igienico-sanitaria

Quando si parla di adeguatezza nutrizionale di un regime alimentare si intende l'introduzione con la dieta di tuttè le componenti essenziali, macro e micronutrienti che occorrono al normale funzionamento anche futuro di organi e tessuti, in quantità equilibrate fra loro.

Tali quantità dipenderanno anche in modo importante dalla fascia di età dei consumatori, dato che neonati, bambini, adolescenti, adulti e anziani hanno necessità diverse, dallo stato fisiologico, periodo della crescita, pubertà, gravidanza, allattamento e dalla presenza di eventuali condizioni patologiche quali deperimento fisico e psichico, diabete, obesità, insufficienza renale, ipertensione, ecc.

Apporto proteico

L'importanza delle proteine, come molecole con funzione strutturale, biocatalizzatrice, di trasporto, di comunicazione intra- ed inter-cellulare e molte altre ancora è da tempo acquisita mentre recenti indagini volte ad una migliore comprensione degli aspetti metabolici hanno evidenziato che gli aminoacidi regolano l'espressione di numerosi geni che controllano la crescita, la funzione cellulare e modulano l'increzione di insulina e glucagone (14)

Le proteine vegetali, in particolare quelle della soia essendo più ricche di aminoacidi non essenziali favoriscono la produzione di glucagone che riduce gli enzimi lipogenici, la sintesi del colesterolo, e i livelli della lipemia. La dieta vegetariana se da un lato ritarda lo sviluppo puberale, rallenta e riduce lo sviluppo staturale, dall'altro riduce i lipidi sierici, riduce il rischio di certe forme di neoplasie più frequenti del mondo occidentale quali i tumori del seno, della prostata, del colon e malattie infiammatorie cronico-degenerative quali l'artrite reumatoide e l'aterosclerosi (15)

L'apporto proteico ottimale rappresenta, secondo la maggior parte dei nutrizionisti, circa il 15-16% delle calorie totali (il valore energetico delle proteine è pari a 4 kcal/g) e deve avere un equilibrato contenuto di aminoacidi essenziali e non essenziali. Secondo altri, invece, (16) l'apporto ottimale sarebbe pari al 30%. Le proteine di origine animale hanno un valore biologico maggiore perché ricche di aminoacidi essenziali mentre quelle vegetali vengono utilizzate dall'organismo in maniera meno efficiente (Tab. 1). La quota animale dovrebbe essere nell'ordine del 50% dell'apporto proteico totale.

Senza considerare alcuni dismetabolismi o deficit congeniti che possono trarre beneficio da opportuni apporti e/o diete specifiche, è noto da tempo che la carenza proteica è responsabile della malnutrizione calorico-proteica. Questa, durante la gravidanza, si può associare ad un deficit di proliferazione dei neuroni e, dopo la nascita, ad una ridotta produzione di succo gastrico, pancreatico e biliare, ad un alterato assorbimento intestinale, in particolare di lipidi e zuccheri, ad una depressione dell'immunità cellulo-mediata, ecc.

Tale carenza porta ad una labilità e fragilità in caso di emergenze di qualunque tipo, in primo luogo quelle derivate dalla rottura dell'equilibrio idro-elettrolitico, dalla febbre e dalle infezioni e, nel tempo, in caso di iponutrizione, dopo la scomparsa del tessuto adiposo, ad un deficit staturale e della funzionalità del sistema nervoso. Le proteine, infatti, rappresentano i principali costituenti della materia vivente e dei sistemi che regolano tutte le attività delle cellule quali enzimi, nucleoproteine, pigmenti respiratori, immunoglobuline ed anticorpi, fattori della coagulazione, ecc.

Sul versante opposto le diete iperproteiche, situazione alimentare oggi molto comune nei paesi occidentali ad elevate condizioni socio-economiche, si ripercuotono negativamente sui processi digestivi, sul carico renale dei soluti, sull'equilibrio acido-base, sul metabolismo degli aminoacidi, favorendo l'insor-

genza di malattie cronic-degenerative. Se l'eccessivo apporto di proteine si associa a scarsa assunzione di vegetali, come spesso avviene oggi, si verifica un deficit relativo di vitamine, specialmente di piridossina o vitamina B6, che condiziona un aumentato livello di aminoacidi solforati endoteliolesivi favorenti l'aterosclerosi e il precoce sviluppo di patologie cardiovascolari.

Apporto glucidico

L'importanza dei glucidi quali indispensabili fonti di energia e precursori di numerose biomolecole è anch'essa da tempo acquisita. Rappresentano da sempre la fonte più abbondante di energia per l'uomo ed i glucidi sono i principali costituenti della sostanza secca degli alimenti di origine vegetale. Per il ruolo primario nel metabolismo energetico, nella sintesi degli acidi nucleici e dei cerebrosidi, dei glicolipidi e delle glicoproteine, nella glicuroconiugazione epatica ecc., essi devono rappresentare nel lattante almeno il 40% delle calorie totali della dieta, nel divezzo circa il 50% e nell'adulto il 55-60%. Secondo altri invece (16) l'apporto ottimale sarebbe pari al 40%. Dovrebbero comunque prevalere i polisaccaridi mentre gli zuccheri semplici (specialmente il saccarosio) non dovrebbero superare il 10-12% delle calorie totali anche se recenti studi avrebbero evidenziato che la risposta glicemica ai glucidi della dieta è soprattutto influenzata dall'introduzione di fibre e di antinutrienti piuttosto che dalla loro maggiore o minore complessità (17)

Tale apporto sarebbe indispensabile anche per soddisfare i bisogni energetici del cervello e dei globuli rossi, che richiedono nell'adulto circa 180 g. di glucosio al giorno, non potendo questi utilizzare gli acidi grassi come fonte di energia. Un equilibrato apporto di carboidrati è pertanto estremamente importante nell'età evolutiva, per la capacità di fornire energia a pronta e rapida utilizzazione e di costituire importanti strutture organiche: se anche l'apporto calorico non eccede i fabbisogni stabiliti per l'età del soggetto, si incorre più raramente in patologie quali l'obesità, il diabete e, in età successive, a malattie croniche degenerative. L'eccesso di carboidrati comporta col tempo, un aumento dello stress ossidativo, provocato dalla maggiore produzione di radicali liberi come sottoprodotti del normale metabolismo degli zuccheri, un aumento dei livelli di glucosio nel sangue, che tende a combinarsi con le proteine formando gli AGE (Advanced Glycated End-products) che a loro volta aderiscono alla parete dei vasi sanguigni favorendone l'occlusione e un graduale danneggiamento dei recettori del nucleo ventromediale dell'ipotalamo, che regola la secrezione pancreatica di insulina (18). Non si deve inoltre dimenticare, come riportato nella Tab. 2, che i carboidrati non sono tutti uguali nel determinare un incremento della glicemia per questo vanno privilegiati il fruttosio come dolcificante, fra i disaccaridi il lattosio e fra gli amidi quelli provenienti da pasta, riso e legumi.

Le migliorate condizioni socio-economiche delle popolazioni che vivono nei paesi industrializzati hanno portato a notevoli cambiamenti nelle abitudini alimentari, non sempre utili all'organismo, con un sensibile incremento, oltre che dei consumi globali di cibo, anche di alimenti cosiddetti di "lusso", ricchi di zuccheri e

grassi saturi o insaturi ω 6, ed un decremento di cibi considerati "poveri" come cereali, legumi, frutta e pesce azzurro ricchi di nutrienti essenziali. Tutto ciò ha portato ad un aumento della suddetta patologia cronica degenerativa.

Apporto lipidico

Il riconoscimento della loro implicazione nel favorire, attraverso un'interazione con la costituzione genetica individuale, l'insorgenza di numerose patologie (iperlipidemie, aterosclerosi, malattie cardiovascolari), ha portato, in tempi recenti, alla vera e propria demonizzazione di un'intera classe di nutrienti che hanno invece funzioni importantissime sia nell'adulto che nel bambino. Fermo restando il rischio di obesità e patologie varie per la loro assunzione eccessiva, l'apporto calorico quotidiano deve oscillare fra il 25-30% e deve comprendere quei lipidi essenziali che non potendo essere sintetizzati per via endogena devono necessariamente essere assunti con la dieta. Secondo altri invece (16,19) l'apporto ottimale sarebbe pari al 30%

Il metabolismo dei lipidi è stato oggetto di importanti studi dopo la scoperta nel 1929 da parte di Burr e Burr (20) degli acidi grassi essenziali precursori o EFA (essential fatty acids), l'ac. linoleico (AL) capostipite della famiglia ω 6, l'ac. alfa-linolenico (AaL) capostipite della famiglia ω 3, e degli acidi grassi polinsaturi a lunga catena da questi derivati (LCPUFA = long chain polyunsaturated fatty acids). Dall'inizio degli anni '70, in seguito alla constatazione che Eschimesi (21) ed alcune popolazioni orientali (22) che assumono diete ricche di pesce, riso e soia, presentano una bassissima incidenza di malattie cardiovascolari, seguirono numerose indagini epidemiologiche e cliniche. Queste hanno dimostrato che gli EFA e i PUFA (polyunsaturated fatty acids) sono importanti costituenti di tutte le membrane cellulari, di strutture endocellulari, e, nel loro metabolismo, producono mediatori lipidici e proteici, eicosanoidi e citochine, che svolgono ruoli vitali essenziali (5, 23-31) (Tab. 3 è quella a parte).. Tali prodotti derivano da due vie metaboliche parallele, tramite una sequenza alternata di processi di allungamento e di desaturazione catalizzati dagli enzimi elongasi e desaturasi. La carenza totale o parziale di tali enzimi, come si può verificare nel neonato pretermine o in seguito a malattie debilitanti o nell'anziano, può interrompere la produzione dei derivati, in particolare degli ω 3 con gravi ripercussioni sui meccanismi della flogosi, dell'immunità e della evoluzione di molte condizioni morbose (31,32).

Nel 1976 inoltre è stato evidenziato il fenomeno della biomagnificazione in base al quale l'AL è presente nel plasma materno in quantità maggiori rispetto a quelle del cordone ombelicale, mentre la concentrazione del suo derivato, l'acido arachidonico (AA), è doppia nel cordone ombelicale rispetto a quella materna, in media pari a circa il 10% contro il 5% degli acidi grassi. In uguale misura, l'acido AaL è presente nel plasma materno in una concentrazione doppia rispetto a quella del neonato ma il suo derivato l'acido docosaesaenoico (DHA) si trova in una concentrazione doppia nel neonato cioè circa il 3% contro l'1,5% della madre. Con l'aumento dell'età gestazionale si ha anche un progressivo aumento di concentrazione di questi acidi grassi polinsaturi nel sangue del cordone ombelicale e la

biomagnificazione raggiunge il massimo negli ultimi periodi della gravidanza. Tutto ciò è di estrema importanza perché l'AA rappresenta l'elemento cardine della crescita del feto mentre il DHA è il maggior costituente di tutto il sistema nervoso, della retina ecc.(33-35).

Questi andamenti selettivi della biomagnificazione dell'A.A. e del DHA dalla madre-feto-neonato evidenzia l'importanza dei livelli materni degli EFA che, nel passaggio al feto, devono essere convertiti rispettivamente ad acido gamma-linolenico (GLA), acido di-omo-gamma-linolenico (DGLA), AA. e ad acido eicosapentaenoico (EPA) e DHA.

Da quanto sopra esposto appare evidente che il neonato pretermine viene a trovarsi in una condizione svantaggiata non solo perché non ha potuto vivere nel grembo materno il tempo necessario per utilizzare ed accumulare i suddetti elementi essenziali ma anche perché l'organismo del pretermine, per la sua immaturità, non è sempre in grado di mettere in atto in maniera ottimale quei meccanismi biochimici di desaturazione ed allungamento che permettono di ottenere, dai rispettivi precursori, quantità adeguate di AA e di DHA per cui le deve assolutamente introdurre dall'esterno. Inoltre poiché con i sistemi e le abitudini alimentari di oggi il livello materno di DHA è di solito basso e la gravidanza si associa ad una mobilitazione di DHA dai depositi, questi rischiano di non venire più rimpiazzati dopo il parto e di diminuire con il ripetersi delle gravidanze (33-35).

Un'accurata valutazione dei livelli di EFA e di PUFA durante la gravidanza sarebbe pertanto di estrema importanza al fine di poter stabilire un opportuno intervento nutrizionale, che potremmo definire di tipo farmacologico, per impedire che, in caso di nascita pre-termine o di carente condizione materna, vengano compromesse varie funzioni metaboliche, le più importanti delle quali sono la funzione visiva e cerebrale ma anche, in base alla ipotesi del "Programming" di Lucas, lo sviluppo fisico e neuropsichico e l'evoluzione verso le malattie croniche degenerative tipiche dell'età adulta e la predisposizione verso varie condizioni patologiche (36,37).

Uno stato nutrizionale adeguato della madre è certamente importante anche al momento dell'allattamento sia per la salute della madre, sia per il neonato in quanto i suddetti nutrienti vengono trasferiti con il latte e sono indispensabili per la rapida crescita fisica e del sistema nervoso del neonato. Inoltre un'attenta analisi del metabolismo lipidico rivela che la somministrazione dei PUFA ω 3 determina una modificazione nella composizione dei lipidi di membrana di tutte le cellule, una diminuzione dei livelli plasmatici dei trigliceridi e del colesterolo legato alle VLDL (lipoproteine a bassissima densità) aumentando quello delle HDL (lipoproteine ad alta densità): questo dà luogo ad un maggior trasporto del colesterolo HDL dai tessuti extraepatici al fegato, dove viene trasformato in sali biliari che vengono versati con la bile nell'intestino ed eliminati. Riducono inoltre la sintesi delle LDL (lipoproteine a bassa densità) modificando le loro caratteristiche chimico-fisiche, e sintesi e secrezione delle apolipoproteine in particolare della apolipoproteina B da parte del fegato.

Inibiscono inoltre l'interazione tra globuli bianchi ed endotelio vasale, riducendo la capacità di queste cellule di aderire alla parete arteriosa dando luogo a trombi;

inibiscono la proliferazione delle cellule della muscolatura liscia e l'aggregazione piastrinica; influenzano la funzione dei monociti, elementi cellulari di primaria importanza nell'aterogenesi (chemiotassi leucocitaria) (38,39). Tutto questo porta anche ad una minor deposizione di materiale lipidico sulle pareti vasali, minore formazione di placche che impediscono la normale circolazione del sangue nei vasi e quindi ad un sostanziale rallentamento del processo aterogenetico e dei conseguenti eventi patologici. Nelle malattie coronariche pertanto, tali acidi grassi svolgono una reale azione preventiva su livelli di lipidi ematici, aterogenesi e pressione sanguigna, fattori che sono implicati nell'insorgenza della patologia coronaria (30-32).

Se i PUFA $\omega 3$, in particolare l'acido eicosapentaenoico e docosaesaenoico (EPA e DHA) e la vitamina E sono associati in dosi opportunamente equilibrate, si impedisce la loro eccessiva azione soppressiva sulle citochine proinfiammatorie e quindi la immunosoppressione, permettendo uno stato di benessere (40,41). Adeguati livelli di vitamina E inoltre, neutralizzano la produzione di perossidi dai lipidi, responsabili della flogosi non allergica. Tale evento si realizzerebbe a livello genetico sulla traduzione delle cellule T per la carenza di vitamina E, e conseguente cambiamento nel segnale dimostrando così anche l'importanza dei nutrienti sulla attività dei geni (40,41).

L'AA inoltre aumenta la proliferazione delle cellule tumorali mentre il DHA le inibisce ed ha un effetto positivo anche in alcune condizioni patologiche quali l'ipertensione, l'artrite, la depressione, il diabete mellito tipo adulto e alcune neoplasie (42) L'acido linoleico e i PUFA derivati non devono però essere condannati ma vanno visti come parte di un sistema interattivo di nutrienti, comprendenti anche gli antiossidanti, che per agire in condizioni ottimali devono trovarsi tutti in uno stato di equilibrio peraltro ancora non noto anche se attualmente viene suggerito un rapporto AL/AaL: 5/1 (43-44).

Recentemente, è stato rivolto notevole interesse verso gli acidi grassi isomeri coniugati dell'acido linoleico, denominati CLA (Conjugated linoleic acid) che si sono dimostrati utili nella prevenzione di patologie legate al sistema circolatorio e nell'insorgenza di tumori (45-46). I CLA si trovano prevalentemente nelle carni e/o alimenti derivati da ruminanti, soprattutto nel latte, e hanno origine dall'incompleta bioidrogenazione degli acidi grassi da parte dei batteri del rumine.

Tab.1 - Coefficiente di Utilizzazione Proteica Netta (UPN) delle proteine di alcuni principali alimenti

ALIMENTO	U.P.N.
uovo	100
latte materno	90
latte vaccino	75
bue muscolo	80
bue fegato	65
maiale lombo	84
pesce	83
riso	57
mais	55
farina di grano	52
farina di soia	56
patate	71

Tab. 2 - Effetto dei glucidi alimentari sulla glicemia

Glucidi alimentari	Innalzamento glicemia
Lattosio - Fruttosio	minimo
Saccarosio	modesto
Glucosio - Maltosio	elevato e rapido
Riso	minimo
Grano	modesto
Pane	medio
Patate	elevato e rapido

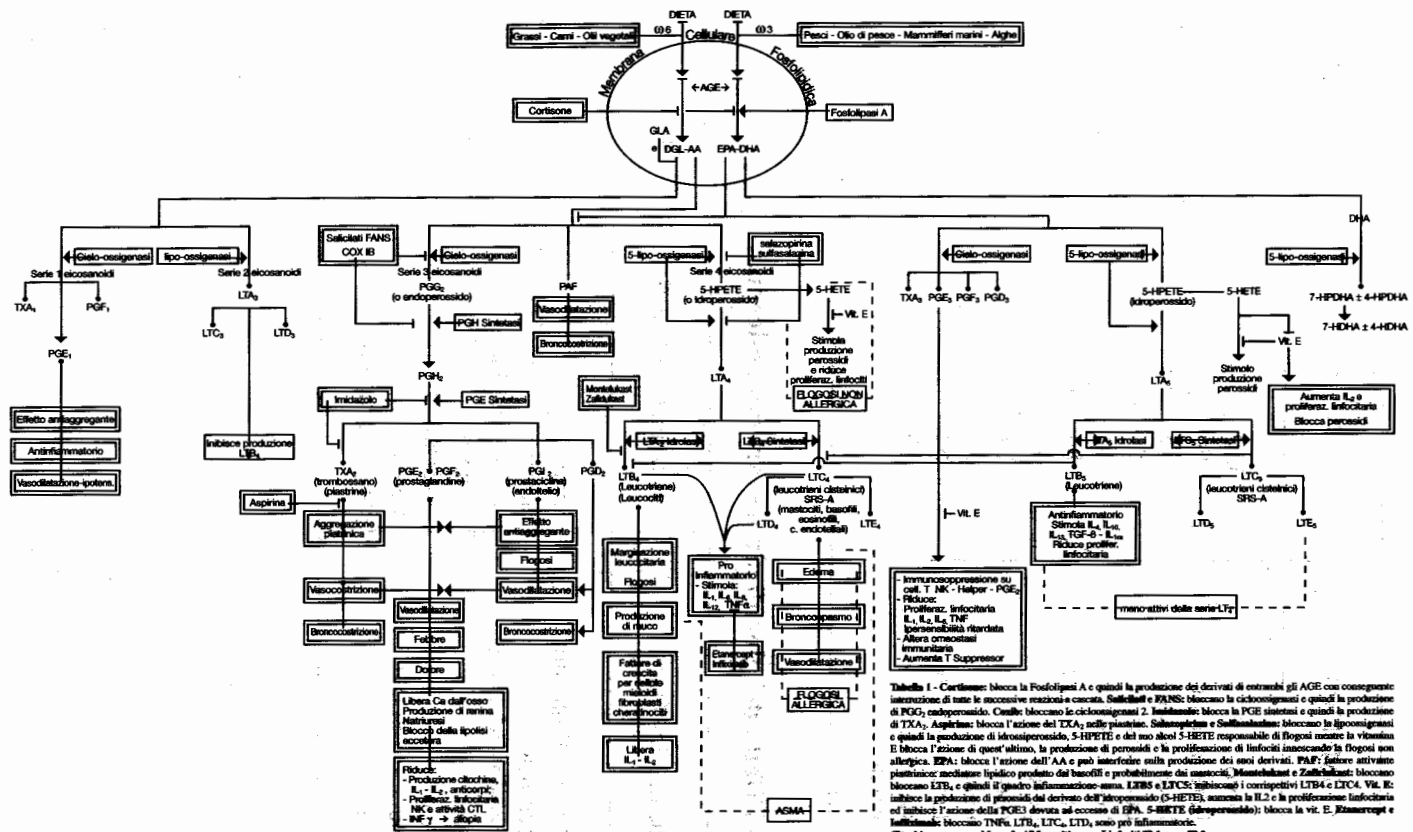


Tabella 1 - Cortisone: blocca la Fosfolipasi A e quindi la produzione dei derivati di estranei gli AGE con conseguente inattivazione di tutte le successive reazioni a cascata. **Salicilati** e **FANS** bloccano la cicloossigenasi e quindi la produzione di PGE₂ endoproteoide. **Casali** bloccano la cicloossigenasi 2. **Statine** bloccano la PGE₂ sintasi e quindi la produzione di TXA₂. **Aspirina**: blocca l'azione del TXA₂ nelle piastrine. **Salsalato** e **Sulfasalazina** bloccano la lipossigenasi e quindi la produzione di idrossiperossido, 5-HPETE e del suo alcol 5-HETE responsabile di flogosi come la vitinina. **E** blocca l'azione di quest'ultimo, la produzione di perossidi e la proliferazione di linfociti innescando la flogosi non allergica. **EPA**: blocca l'azione dell'AA e può interferire sulla produzione dei suoi derivati. **PARF**: fattore attivante piastrinico mediante lipido prodotto dai basofili e sostituzione dei mastociti, **Mastociti** e **Zellulisti**: bloccano l'azione di LTC₄ e quindi il quadro infiammazione-asma. **EPBS** e **EPYCS** (sibitoni) i corrispettivi LTB₄ e LTC₄. **Val. E**: inibisce la produzione di perossidi dal derivato dell'idrossiperossido (5-HETE), aumenta la IL-2 e la proliferazione linfocitaria ed inibisce l'azione della PGE₂ dovuta ad eccesso di EPA. **5-HETE** (idrossiperossido): blocca la vit. E, **Zanarecept** e **Inibitori**: bloccano TNFα, LTB₄, LTC₄, LTD₄ sono pro infiammatorio. **Citochine**: **Macrogl/Monociti** **Linfociti Th1** **Th2**
 Pro infiammatorio: IL-1α - IL-1β - TNFα IL-2 - INFγ
 anti- infiammatorio: IL-6 - IL-12 - IL-8 TNF
 IL-4 - IL-10 IL-4 - IL-13
 TFG-b - IL-1α IL-5 - IL-10

da Cerasimo G. (modificata)
 "Gli acidi grassi essenziali in Neonatologia e Pediatria".
 Atti Congresso Nazionale: Acidi grassi polinsaturi omega-3 - Marzo 1999

Acidi grassi saturi, colesterolo e carne di maiale: credenze e miti

In considerazione del ruolo svolto dai lipidi nell'alimentazione si vuole aprire una parentesi riguardante alcuni aspetti degli acidi grassi saturi, del colesterolo e di un alimento spesso evitato per associazione con queste sostanze, la carne di maiale. Come molti sapranno la popolazione di Okinawa (una città giapponese) è famosa per la presenza di molti centenari certificati, almeno quattro volte più del resto del Giappone, inoltre il tasso di mortalità tra i 60 e i 64 anni per cancro e malattie cardiovascolari è inferiore del 60% rispetto al resto del paese. Questo è stato attribuito ad un minor apporto calorico generale, ad un'alimentazione ricca di pesce (47), vegetali e a predisposizioni genetiche. Questa comunità consuma anche più carne, soprattutto di maiale, rispetto al resto della popolazione giapponese (48). La loro dieta quindi oltre ad assicurare un adeguato apporto di amminoacidi essenziali e ad essere particolarmente bilanciata dal punto di vista del rapporto tra acidi grassi ω 3 (provenienti prevalentemente dal pesce), ω 6 (provenienti prevalentemente dalla carne) e antiossidanti (da frutta e verdura) è anche bilanciata per ciò che riguarda più in generale i rapporti tra acidi grassi insaturi e saturi, essendo quest'ultimi presenti in percentuale del 30% circa nel grasso della carne di maiale. Fino a pochi anni fa, questa classe di composti era vista solo come la principale responsabile dell'aumento di colesterolo ematico e delle maggiori malattie cardiovascolari, mentre negli ultimi tempi ne sono state riscoperte molte qualità e proprietà benefiche. Gli acidi grassi saturi, come noto sono i maggiori componenti dei fosfolipidi delle membrane cellulari cui conferiscono rigidità e integrità, inoltre favoriscono l'incorporazione del calcio nelle ossa (49,50), riducono i livelli di lipoproteina a (Lp_a) che sono correlati al rischio di malattie cardiache (51), proteggono il fegato dai danni dell'alcol e di altre tossine (52), favoriscono le vie biosintetiche degli acidi grassi ω 3 nei tessuti (53), potenziano il sistema immunitario (54) e quelli a media e corta catena hanno proprietà antimicrobiche (55).

Per ciò che riguarda il colesterolo, notoriamente abbondante nelle carni animali, e considerato il principale pericolo per il cuore e tutto il sistema cardiovascolare è opportuno rilevare che recenti ricerche hanno evidenziato dati in controtendenza rispetto a quelli presentati in passato (56,57). Sembra, infatti, che il rischio di aterosclerosi e d'infarto cardiaco non è sempre da ricercare nel contenuto di colesterolo della dieta (58,59). È noto, infatti, che i livelli di colesterolo ematico sono solo marginalmente dipendenti dall'alimentazione poichè il nostro organismo in condizioni di benessere né regola la sintesi endogena in base alle quantità assunte (maggiore assunzione - minore sintesi e viceversa). Quindi gli alti livelli di colesterolo nel sangue più che essere la causa dei disturbi cardiovascolari sono un indice della presenza di un'alterata funzione metabolica, spesso ereditata geneticamente che è la vera causa delle malattie cronico-degenerative citate sopra (60,61). Al contrario delle ormai diffuse credenze il colesterolo non è una sostanza tossica, bensì un componente fondamentale per le nostre cellule, infatti, oltre ad essere uno dei costituenti più importanti delle membrane cellulari è anche il precursore degli ormoni steroidei e dei sali biliari, indispensabili per un corretto funzionamento dell'organismo. Quello che costituisce effettiva-

mente un rischio per la salute è l'introduzione alimentare dei derivati di ossidazione del colesterolo, presenti soprattutto in prodotti essiccati e mal conservati, che si accumulano nelle LDL e favoriscono il processo di aterosclerosi (62). La carne di maiale da questo punto di vista possiede interessanti qualità, infatti, oltre ad avere un elevato contenuto proteico, possiede un minor contenuto di colesterolo rispetto ad altre carni (63), un bilanciato rapporto tra acidi grassi saturi e insaturi (64) e mostra una buona resistenza all'ossidazione forzata.

Parte sperimentale

Sono stati prelevati, dal commercio, 5 campioni di carne di maiale, costituiti da bistecche pronte al consumo, quattro dei quali provenienti da allevamenti situati in aree geografiche diverse delle Marche, mentre uno proveniente da un allevamento in provincia di Roma. Sono stati anche prelevati, dalla grande distribuzione, dei campioni di strutto e di grasso di prosciutto. Le bistecche sono state divise in due parti uguali, una delle quali sottoposta a cottura in una padella dal fondo antiaderente, senza aggiunta ulteriore di grassi. I campioni sono stati, successivamente, liofilizzati ed estratti in Soxhlet con cloroformio : metanolo (2:1). Gli estratti sono stati portati a secco al rotavapor e sottoposti a saponificazione con soluzione metanolica di KOH 2M. Gli acidi grassi sono stati estratti con etere, previa acidificazione della miscela e metilati con CH_2N_2 (diazometano). L'analisi degli esteri metilici è stata condotta con un gascromatografo Chrompack CP-9003 equipaggiato con un sistema di iniezione "on-column". Le condizioni sperimentali sono riportate nella tabella 4.

Le prove di resistenza all'ossidazione forzata sono state effettuate sulla frazione lipidica estratta dalla carne, sul grasso di prosciutto e sullo strutto tal quale ad una temperatura di 110°C , con flusso d'aria di gorgogliamento di 20 L/h, utilizzando un apparecchio Rancimat mod. 679 (Metrohm Instruments, Herisau, Svizzera).

Tabella 4 – Condizioni sperimentali usate nelle determinazioni cromatografiche

Fase stazionaria	SP 2330
Diametro interno (mm)	0,32
Lunghezza della colonna (m)	30
Spessore fase stazionaria (μm)	0,25
Iniettore	TP-OCI
Rivelatore	F.I.D.
Temperatura del rivelatore ($^\circ\text{C}$)	230
Carrier	He
Flusso (ml/min)	1,6
Temperatura del forno in programmata	60° C isot. 3 min; 3 °C/min 60°C →220°C
Programma di temperatura del TP-OCI	60° C isot. 6 min; 20 °C/min 60°C →220°C

Composizione lipidica e resistenza all'ossidazione forzata della carne di maiale

Nella figura 1 vengono riportati i valori medi della resistenza all'ossidazione forzata del grasso estratto dalla carne cruda di maiale di cinque campioni, del grasso estratto dalla carne cotta, dello strutto e del grasso di prosciutto stagionato. Come è evidente i tempi di resistenza all'ossidazione forzata, espressi in ore, sono massimi per il grasso estratto dalla carne cruda (9,6), minori per quello estratto dalla carne dopo cottura (8,0), sono bassi nello strutto (1,2) e ancora più nel grasso di prosciutto stagionato (0,2). La maggior resistenza all'ossidazione della carne fresca può essere attribuita alla presenza di alcune vitamine liposolubili (A e E) ma anche alla presenza di CLA che assieme alla loro azione anticarcinogena associano proprietà antiossidanti (65). E' interessante notare che la resistenza all'ossidazione forzata diminuisce solo in minima parte dopo la cottura. nella figura 2 vengono riportate le classi di composti dei diversi costituenti della carne di maiale. La composizione degli acidi grassi dei campioni è riportata nella tabella 5. E' possibile notare inoltre che esistono solo minime differenze nella composizione in acidi grassi di tutti i campioni e tra questi quelli presenti in maggior quantità sono l'acido: oleico, palmitico, stearico e il linoleico, in una concentrazione tale da assicurare un ottimo bilancio tra quelli saturi e quelli insaturi. Il processo di cottura non altera questa composizione. Le percentuali relative di queste specie lipidiche somigliano a quelle che si ritrovano in molti tessuti presenti nel nostro organismo a riprova di come questi acidi grassi rivestano un ruolo di primaria importanza nel mantenimento delle funzioni cellulari.

Figura 1 - Rancimat test della frazione lipidica.

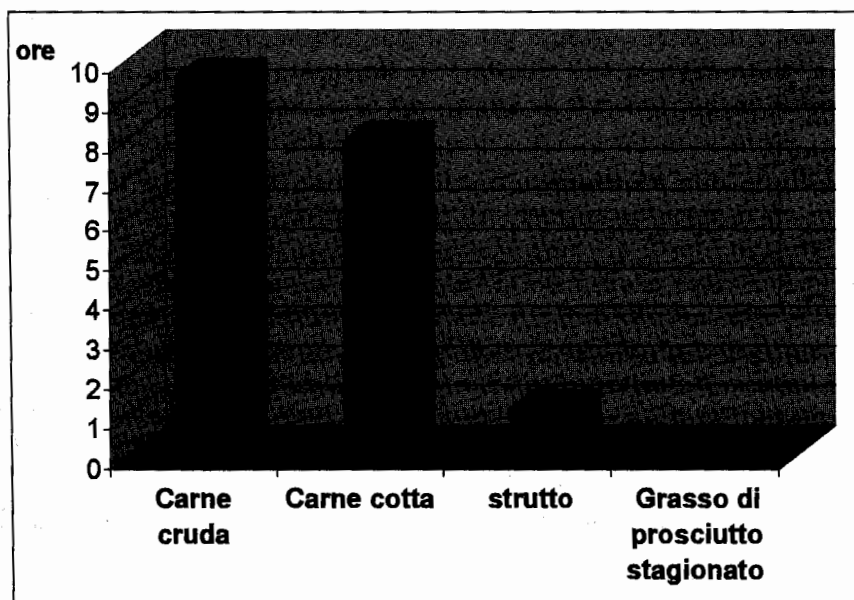


Figura 2 – Carne di maiale: composizione percentuale

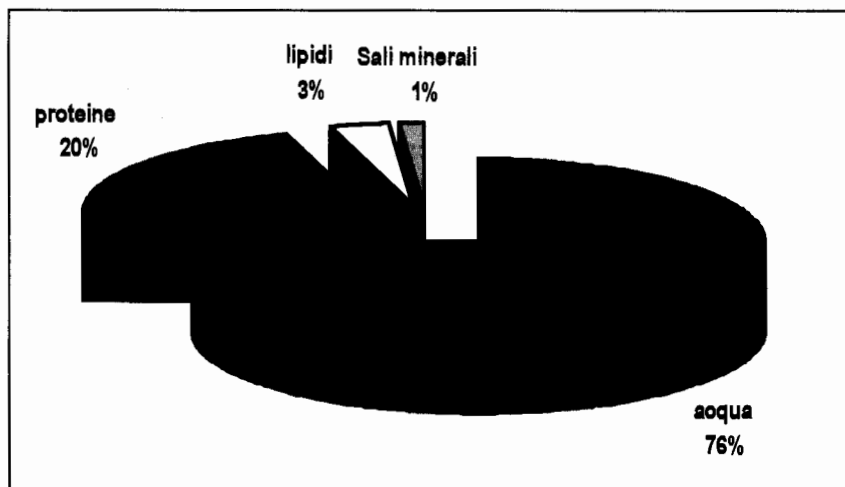


Tabella 5 – Composizione (%)* degli acidi grassi della frazione lipidica estratta dalla carne di maiale di diversa provenienza

Campioni	C14:0	C16:0	C16:1t	C16:1c	C18:0	C18:1	C18:2	C18:3	C20:1	C20:2	C20:3	C20:4	C20:5	C24:0	C22:5	C22:6	a.p.
1 Bistecche di carne cruda (PU)	1,3	20,9	0,5	2,1	11,6	41,2	17,0	0,9	0,9	1,1	0,1	0,8	0,4	0,2	0,2	0,1	0,7
2 Bistecche di carne cruda (AP)	1,3	23,1	0,5	2,2	13,0	41,2	13,9	0,7	1,0	0,6	0,2	1,1	0,1	0,2	0,2	0,1	0,6
3 Bistecche di carne cruda (AN)	1,3	25,1	0,3	2,0	14,7	42,9	9,9	0,5	1,1	0,5	0,1	0,3	0,1	0,1	0,1	0,1	0,9
4 Bistecche di carne cruda (Roma)	1,4	23,8	0,3	2,2	13,9	40,5	13,6	0,7	0,9	0,6	0,1	0,9	Tr	0,2	0,1	Tr	0,7
5 Bistecche di carne cruda (MC)	2,0	24,2	0,3	2,0	13,6	39,6	13,8	1,6	0,8	0,5	0,1	0,7	Tr	0,1	0,2	Tr	0,5
carne cruda (valori medi)	1,5	23,4	0,4	2,1	13,4	41,1	13,6	0,9	0,9	0,7	0,1	0,8	0,1	0,2	0,2	0,1	0,5
carne cotta (valori medi)	1,4	23,3	0,4	2,2	13,3	41,0	13,7	0,9	0,9	0,7	0,1	0,8	Tr	0,1	0,2	Tr	0,9

*Percentuale calcolata sul totale degli acidi grassi, in base alle relative aree HRGC.

$C_{n:m}$ (n = numero di atomi di carbonio, m = numero di insaturazioni).

$C_{14:0}$ = ac. miristico; $C_{16:0}$ = ac. palmitico; $C_{16:1t}$ = ac. trans-palmitoleico; $C_{16:1c}$ = ac. cis-palmitoleico; $C_{18:0}$ = ac. stearico; $C_{18:1}$ = ac. oleico; $C_{18:2} \omega 6$ = ac. linoleico; $C_{18:3} \omega 3$ = ac. linolenico ($\omega 3$); $C_{20:1}$ = ac. eicosenoico; $C_{20:2}$ = ac. eicosadienoico; $C_{20:3} \omega 6$ = ac. eicosatrienoico; $C_{20:4} \omega 6$ = ac. arachidonico; $C_{20:5} \omega 3$ = ac. eicosapentaenoico (EPA); $C_{24:0}$ = ac. lignocerico; $C_{22:5} \omega 3$ = ac. docosapentaenoico (DPA); $C_{22:6} \omega 3$ = ac. docosaesaenoico (DHA).

a. p. = altri picchi; Tr < 0,1

Micronutrienti

Un ruolo fondamentale per una corretta omeostasi ed un ottimale stato di salute viene svolto dai micronutrienti vitamine, minerali e dalle sostanze antiossidanti: queste ultime hanno il compito di neutralizzare i radicali liberi dell'ossigeno di origine esogena o metabolica endogena che, come è noto, provocano un danno ossidativo con invecchiamento e morte delle cellule alterando sia il DNA, sia le proteine di membrana, sia enzimi essenziali per l'organismo.

Fin dai tempi più antichi la causa dell'invecchiamento è stata oggetto di numerosi studi ed ipotesi ma solo nel 1954 Harman (66), pioniere della teoria radicalica, ha ipotizzato che l'invecchiamento e le malattie ad esso correlate (cancro, diabete, malattie degenerative, cardiovascolari, neurovegetative ecc.) fossero il risultato di danni a cellule e strutture intra ed extra cellulari provocati dalle specie reattive dell'ossigeno (ROS) ed altri radicali generati, in modo ubiquitario, sia dai normali processi metabolici dell'organismo sia dall'assunzione di sostanze dannose di varia natura (sostanze tossiche, smog, radiazioni ecc). La teoria radicalica ha trovato conferma con la scoperta, da parte di McCord e Fridovich nel 1968, delle superossido dismutasi (SOD), enzimi che rimuovono soprattutto il radicale libero superossido, e che hanno dato origine al termine "antiossidanti".

Gli effetti tossici che derivano dai ROS sono normalmente neutralizzati, grazie agli antiossidanti di tipo enzimatico contenenti magnesio, rame, zinco, selenio (superossido dismutasi, glutazione perossidasi, glutazione reduttasi, catalasi ecc.), ad alcune particolari sostanze (carotenoidi, allicina, acido cumarico, indoli, tioli, ubiquinol, glucarati, sostanze fenoliche, flavonoidi, isoflavonoidi, ecc.) e a vitamine (vitamina E, A, C, riboflavina) che devono essere introdotte quotidianamente con gli alimenti (67-73).

Nel nostro organismo esiste pertanto tutto un network antiossidante che ha lo scopo di bloccare e ripulire gli ambienti cellulari dall'eccesso di radicali liberi e l'alimentazione è una fonte essenziale di molecole che svolgono tale attività. Aterosclerosi e tumori hanno tra le loro origini un aumento di dello stress ossidativo dovuto ai radicali liberi.

L'origine dell'aterosclerosi è stata individuata proprio nelle modificazioni delle LDL a seguito di stress ossidativi. Queste determinano un incremento della presenza nell'endotelio di molecole di adesione come la E-selectina, VCAM-I (vascular cell adhesion molecule-I) e ICAM-I (intercellular adhesion molecule-I) (74) cui aderiscono i monociti e i linfociti T che successivamente penetrano nell'intima dei vasi (75). Qui i monociti si differenziano in macrofagi, inglobano mediante endocitosi le LDL ossidate e assumono l'aspetto di "foam cells", cellule ricche di colesterolo e lipidi ossidati responsabili della formazione delle "strie grasse" e stimolano la produzione di citochine e chemochine da parte delle cellule T con conseguente insorgenza di uno stato infiammatorio (76). A questo punto, alcune cellule muscolari lisce possono migrare nell'intima dei vasi (77) restringendone il lume e si verifica la comparsa di depositi lipidici extracellulari. Tutti questi fattori contribuiscono all'insorgenza dei danni alla parete endoteliale.

Aspetti dietetico-terapeutici

In un quadro di importanti mutazioni delle abitudini alimentari e delle condizioni generali di vita, si è contemporaneamente verificato un incremento di malattie cronico degenerative quali cardiovasculopatie, obesità, diabete, ipertensione, carie dentarie ed anche certe turbe del comportamento, quali ipercinesie, aggressività infantile e depressione la cui incidenza era di minor rilievo e le cui cause alcuni attribuiscono anche alla variata tipologia alimentare.

E' noto infatti da tempo che la maggior frequenza di diabete non insulino dipendente senza incremento ponderale in soggetti adulti di popolazioni emigrate da alcuni Paesi del mediterraneo in zone dove nella dieta abbondano i carboidrati semplici, è stata determinata dal cambiamento di abitudini alimentari, dimostrando l'importanza dei fattori nutritivi (78). Questi però devono interagire su un particolare substrato genetico dato che, con lo stesso apporto dietetico, non tutti presentano la condizione morbosa (79). A tale proposito va rilevato che l'espressione di un gene nelle sue tappe dal DNA all'RNA si avvale della interazione di fattori proteici, che possono essere attivati o soppressi da glucidi come avviene ad esempio nel diabete, di vitamine, come avviene per l'acido folico, la vitamina A, la vitamina B12 e la vitamina E, di EFA e di PUFA (80-82).

L'acido folico e l'acido retinoico svolgono un ruolo importante nella morfogenesi e differenziazione dell'embrione per cui la carenza di acido folico in gravidanza, impedendo il normale sviluppo delle strutture nervose, favorisce l'aumentato rischio di difetti del tubo neurale mentre la carenza di acido retinoico, impedendo la sintesi di specifiche proteine, spiegherebbe alcuni difetti congeniti settali del cuore e malformazioni vascolari (83). Un deficit di vitamina B12 impedisce a livello del DNA la trasformazione dell'omocisteina in metionina, con mancata formazione di timidina, il cui sintomo più evidente e noto è l'anemia megaloblastica. Un deficit di vitamina E in soggetti sottoposti a regimi dietetici particolarmente ricchi di PUFA ω 3 favorirebbe un effetto soppressivo a livello dei geni sulle cellule T con le tipiche conseguenze cliniche della immunosoppressione (40,41).

Il DHA invece determina, in dosi elevate, effetti positivi in varie condizioni morbose e anche nei soggetti fibrosi cistici, che presentano una situazione di flogosi cronica grave a livello polmonare, si sta dimostrando utile in quanto, senza interferire drasticamente sulla cascata dell'AA e sulla omeostasi immunitaria, riduce localmente l'eccessiva risposta dell'organismo all'insulto infettivo cronico tipico di questa condizione patologica con evidente miglioramento clinico (32,40,41,84). Deficit vitaminici, un tempo molto frequenti e gravi, si riscontrano anche oggi, soprattutto in forma spesso misconosciuta, per l'uso di alimenti sottoposti ad eccessiva manipolazione che hanno perduto gran parte del loro normale contenuto vitaminico. Vanno quindi tenuti presenti in quanto possono essere facilmente curati anche con la sola terapia dietetica.

Un corretto apporto alimentare è inoltre indispensabile per assumere quantità ottimali di antiossidanti e prevenire così un precoce invecchiamento di tutti i parenchimi.

Da recenti indagini è emerso che il licopene un carotenoide contenuto nel pomodoro e nel succo di pomodoro ha una azione antiossidante e di stimolo sulla proliferazione linfocitaria maggiore del beta carotene e la presenza di molecole a carattere fenolico presenti nell'olio d'oliva e nelle uve potenzia sinergicamente l'attività antiossidante dei carotenoidi. Livelli sierici e tissutali particolarmente bassi di licopene sono stati ritrovati in vari forme di neoplasie compresi i tumori al seno e alla prostata (85).

Cinquanta grammi di pomodoro in insalata o in salsa sono sufficienti per un bambino e quando se ne mangia in quantità maggiori il licopene si accumula nell'organismo e successivamente viene consumato quando non viene più introdotto. Anche il prezzemolo contiene il flavonoide naturale apigenina potente antiossidante che aumenta la SOD e la glutatione reduttasi eritrocitaria. Venti grammi di prezzemolo crudo o cotto sono sufficienti per ritrovare l'apigenina nelle urine. Alcuni flavonoidi del tè verde e nero, l'epigallocatechina gallato e le teaflavine, bloccano l'attivazione del Fattore Nucleare di Trascrizione KB (NFKB) che a sua volta controlla l'espressione di una serie di geni attivi nell'immunità naturale e nell'infiammazione. Questo spiega la notevole azione antiinfiammatoria ed anticancro del tè verde (86) che invece manca in altri tè contenenti polifenoli ma privi di gallato. Una azione simile al gallato sul Fattore Nucleare di Trascrizione KB (NFKB) viene svolta dalla curcumina, un antiossidante antinfiammatorio presente nella zucca.

Alla luce dei benefici effetti degli ω 3 (EPA e DHA in particolare) per il corretto sviluppo corporeo ed intellettuale del bambino e che il latte è il substrato che forse li rende più disponibili a bassi livelli, sono stati sviluppati, sulla scia di quanto realizzato con i lattini in polvere per neonati-lattanti, dei lattini arricchiti specifici per le diverse situazioni fisiologiche della vita. I lattini "Maman" e "Mamma", particolarmente ricchi in DHA (ma anche di acido folico e ferro importanti durante la gravidanza), forniscono ad esempio alla donna in gravidanza e allattamento la quantità ideale di questo nutriente per soddisfare le grandi necessità del feto-lattante e reintegrare quanto la madre cede al figlio attraverso la placenta e l'allattamento.

Il latte "Prima Crescita" invece, per il perfetto equilibrio tra i componenti della serie ω 6 ed ω 3, soddisfa il fabbisogno quantitativo e qualitativo di EFA del bambino dopo il primo anno alla sospensione del latte materno o del latte in polvere. Oltre al latte va registrata la presenza in commercio di vari alimenti migliorati nella frazione lipidica con ω 3, tra cui diversi prodotti lattiero-caseari, uova, pasta all'uovo e perfino riso. In Tab.6 sono rappresentati gli incrementi ottenuti con le moderne tecnologie alimentari per ciò che riguarda gli acidi grassi ω 3 più noti, DHA, DPA (acido docosapentaenoico), EPA e AaL, nei prodotti ora citati. Le metodiche d'analisi e i metodi di arricchimento sono riportate negli atti dei Convegni Nazionali Acidi Grassi Polinsaturi ω 3 e antiossidanti svolti negli anni 1999, 2000, 2001 nella Facoltà di Agraria dell'Università di Ancona (87,88).

Tabella 6 – Contenuto (mg/100g) in acidi grassi ω 3, in alcuni alimenti migliorati nella frazione lipidica (87, 88)

Alimento*	Tecnologia di produzione	AaL	EPA	DPA	DHA
Latte	Alimentazione integrata con alghe ricche in ω 3	9,1	3,9	3,8	7,2
Latte	Olio di pesce addizionato al prodotto finito	17,9	60,5	10,3	75,7
Formaggio tipo grana	Alimentazione integrata con olio di pesce	90,7	33,1	45,2	64,9
Uova	Alimentazione delle galline integrata con olio di pesce	209,3	20,9	40,5	334,3
Pasta	con uova arricchite con acidi grassi ω 3	93,7	173,1	10,1	27,0
Riso	Aggiunta di olio di pesce durante la preparazione	22,5	23,9	1,7	13,5

* valori medi di 5 campioni

In ambito nutrizionale inoltre va ricordato l'olio extra vergine di oliva che presenta, unico tra tutti i grassi alimentari, diverse peculiarità interessanti. L'olio di oliva infatti oltre all'aspetto edonistico di rendere più appetibili i cibi stimola le secrezioni intestinali, promuove una migliore digeribilità, ha un effetto positivo nella cura dell'ulcera gastrica e duodenale. Il suo contenuto di squalene, di acido oleico, acido grasso monoinsaturo, influisce sul processo digestivo stabilizzando l'emulsione in sede intestinale (89), favorendo la contrazione della colecisti, ostacolando il ristagno del liquido biliare e quindi prevenendo la formazione di calcoli biliari. Alcuni esperimenti hanno dimostrato che i grassi ricchi di acidi grassi monoinsaturi, come l'olio di oliva, diminuiscono l'assorbimento intestinale del colesterolo (89), riducono i livelli di colesterolo totale ed aumentano in maniera statisticamente significativa il colesterolo-HDL (90) con conseguente effetto preventivo nei confronti delle malattie cardiovascolari. Inoltre, la ridotta percentuale di acidi grassi polinsaturi, in un rapporto che si avvicina a quello del latte materno, unitamente alla presenza di antiossidanti naturali (tocoferoli e soprattutto polifenoli), offre il vantaggio di una maggiore stabilità alla ossidazione. Il corredo di antiossidanti dell'olio di oliva rappresentato da fenoli semplici (idrossitirosole, tirosole), secoiridoidi (oleuropeina, l'aglicone ligstroside e i loro derivati) e i lignani (acetossipinoresinolo e pinoresinolo) sono sinergici e reciprocamente surrogatori (es. polifenoli con tocoferoli e tocotrienoli) e permettono il tamponamento di questo processo ossidativo, sia nell'olio tal quale che nelle cellule dei tessuti (91-93).

Del tutto recentemente infine, tenendo presente che alcune popolazioni orientali, nelle quali l'alimento base è la soia e il riso, hanno una minore incidenza di patologie su base neoplastica e cronico degenerativa, vi è stato un fiorire di ricerche su tali prodotti. Anche se sono necessari ulteriori approfondimenti, è stato evidenziato che le proteine e soprattutto gli isoflavoni della soia hanno una incidenza

sui tumori della prostata, del seno e sulle malattie cardiovascolari non solo per la loro attività estrogenica ma anche per la azione inibitrice sulla tirosina chinasi, come regolatori della trascrizione dei geni, come modulatori dei fattori di trascrizione, e come antiossidanti (94). Per quanto riguarda il riso è stato messo a punto, a scopo dietetico terapeutico, un olio ricavato dal pericarpo del germe di riso. Tale olio (Esterol) contiene acidi grassi quali oleico (40%), linoleico (35%), palmitico (15%) e linolenico (2%) ed in particolare gamma-orizanolo e tocotrienoli. Il primo ha una importante azione ipolipemizzante in quanto riduce l'assorbimento di colesterolo assunto con gli alimenti (95, 96) mentre i tocotrienoli, riducono la sintesi del colesterolo endogeno. Viene così modulato il metabolismo lipidico riducendo colesterolo totale, colesterolo LDL, apolipoproteina e trigliceridi (96,97). Il prodotto si è dimostrato utile anche in bambini affetti da dislipidemie genetiche, (98).

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

L'importanza di una corretta alimentazione, anche da un punto di vista qualitativo, nell'instaurare e nel mantenere uno stato di salute ottimale sia sul piano strettamente fisico che su quello mentale è divenuta di dominio pubblico ed è sempre più sentita.

Come già riferito l'apporto alimentare può, in periodi sensibili della vita dell'uomo, condizionare e in un certo senso "programmare" lo sviluppo nelle prime epoche della vita e quindi, nell'adulto, un più precoce decadimento delle funzioni d'organo ed apparato, favorendo la comparsa di patologie a carattere cronico-degenerativo (2-7). Tale concetto innovativo presenta peraltro un parallelo con quanto evidenziato da K. Lorenz, famoso etologo e premio Nobel nel 1973 per la fisiologia e la medicina, sul comportamento animale e da lui denominato "imprinting" in base al quale negli animali stimoli subiti in età sensibili condizionano il loro comportamento per tutta la vita successiva.

Il concetto di programmazione nutrizionale apre evidentemente nuovi orizzonti alla ricerca e interessanti prospettive alla prevenzione e all'intervento terapeutico.

E' chiaro dunque come il concetto di qualità e quantità cioè di adeguatezza degli alimenti assunti nella prima infanzia vada acquistando una sempre maggiore importanza ai fini di un outcome ottimale dell'individuo in tutte le fasce di età. Alla luce del concetto di programmazione nutrizionale invece, in base alle più recenti conoscenze, anche i lipidi, ed in particolare gli acidi grassi polinsaturi, e i micronutrienti giocano un ruolo di primo piano. Si aprono così nuovi orizzonti alla ricerca e interessanti prospettive alla prevenzione e all'intervento dietetico-terapeutico anche in alcune patologie oggi emergenti quali le turbe del comportamento, dell'attenzione-iperattività-dislessia-disprassia, fattori determinanti i disordini dell'apprendimento come evidenziato recentemente con la somministrazione di preparati contenenti i PUFA AL, GLA, AA, EPA e DHA con antiossidanti (Efalex)(2-13-99).

Ritornando ai lipidi della dieta, fino a pochi decenni fa, per la loro limitata disponibilità erano talmente preziosi da rendere difficile, se non impossibile, assumerne in quantità elevata: forse anche per tale motivo il "grasso" era sinonimo di benessere, ricchezza, salute, forza, bellezza, come appare nella Venere Giunonica riportata in molte pitture e sculture di un tempo, e nessuno pensava che potessero essere dannosi. Sul versante opposto si faceva molto uso di vegetali, cereali, ortaggi vari, per le zuppe che erano la base della dieta quotidiana, ed anche di frutta con un buon apporto di micronutrienti di notevole interesse per la salute dell'organismo.

Le importanti mutazioni delle condizioni generali di vita e delle abitudini alimentari, la grande disponibilità di nutrienti, proteine e lipidi soprattutto di origine animale, verificatesi in particolare dopo la fine del secondo conflitto mondiale nei paesi occidentali più sviluppati, hanno determinato da un lato un allungamento della vita media ma contemporaneamente un aumento dei livelli ematici di lipidi ed un incremento delle malattie cronic-degenerative già citate facendo sorgere il concetto che i lipidi siano sinonimo di predisposizione o causa di malattie. E' stata così demonizzata un'intera classe di nutrienti - i lipidi - che hanno invece funzioni importantissime nell'organismo non solo in quanto elementi essenziali di tutte le membrane cellulari, precursori di particolari metaboliti e di composti con funzione bioregolatrice, quali eicosanoidi, citochine, ormoni sessuali, lipoproteine, ecc. ma anche per il possibile utile impiego o volto a prevenire e/o migliorare molteplici condizioni morbose di alcuni di loro.

BIBLIOGRAFIA

1. Montanari M.: Alimentazione e cultura nel Medioevo. Roma-Bari 1988
2. Barker E.D.: Fetal and infant origin of adult disease. The Medical Research Council Environmental Epidemiology Unit, University of Southampton. D.J.P., B.M.J. London, 1992
3. Lucas A.: Influence of neonatal nutrition on long term outcome. Nestle Nutrition workshop series, 32 Raven Press 1993: 183-196
4. Pollitt E, Gorman KS, Engle PL et al. Nutrition in early life and the fulfillment of intellectual potential. *J Nutr* 1995, 125 (4 Suppl.): 1111S-1118S
5. Agostoni C, Riva E, Trojan S.: Docosahexaenoic acid status and developmental quotient of health term infants. *Lancet* 1995; 346: 638-639
6. Lucas A.: Programming by early nutrition: an experimental approach. *J Nutr* 1998, 128 (2 Suppl): 401 S-406S
7. Mendez MA, Adair LS.: Severity and timing of stunting in first two years of life affect performance on cognitive tests in later childhood. *J Nutr* 1999, 129: 1555-62
8. Semenza GL.: Transcriptional regulation of gene expression: mechanisms and pathophysiology. *Hum Mutat* 1994; 3: 180-199
9. Mendez MA, Adair LS.: Severity and timing of stunting in first two years of life affect performance on cognitive tests in later childhood. *J Nutr* 1999, 129: 1555-62
10. Berdanier CD. Nutrient-gene interaction. Present knowledge in nutrition. 7th ed. 1996: 574-580
11. Clarke SD, Abraham S. Gene Expression: nutrient control of pre and post transcriptional events. *Faseb J* 1992, 6: 3146-3152
12. Caramia G, Cocchi M, Frega N. Recenti progressi in nutrizione. *Progress in Nutrition* 2000, 2: 25-41

13. Giovannini M.: *Nutrizione pediatrica: dal passato al presente*. Pacini Editore Medicina 1999; 2(Monografia): 13-16.
14. Fafournoux P, Bruhat A, Jousse C. Amino acid regulation of gene expression. *Biochem J*. 2000 Oct 1;351(Pt 1):1-12
15. McCarty MF: Vegan proteins may reduce risk of cancer, obesity, and cardiovascular disease by promoting increased glucagon activity. *Med. Hypotheses* 1999; 53:459-85
16. Sears B, Lawren W: *The zone* 1995 Sperling & Kupfer Ed.
17. Blaaka E E, Sarissa WHM: Health aspects of various digestible carbohydrates. *Nutrition Research* 1995; 15: 1547-73
18. Preuss HG. "Effects of glucose/insulin perturbations on aging and chronic disorders of aging: the evidence." *J Am Coll Nutr*. 1997 Oct;16(5):397-403
19. Sears B: *The anti aging zone* 1999 Sperling & Kupfer Ed.
20. Burr G., Burr M.: A new deficiency disease produced by the rigid exclusion of fat from the diet. *J. Biol. Chem.* 1989; 82: 345-347
21. Bang HO, Dyerberg J.: Plasma lipids and lipoproteins in Greenlandic west coast Eskimos. *Acta Med. Scand.*, 192:85 (1972)
22. Kagawa Y, Nishizawa M, Suzuki M, et al.: Eicosapolyenoic acids of serum-lipids of Japanese islanders with low incidence of cardiovascular-diseases. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 1982; 28: 441
23. Warthon B.: *Food for the brain*. Bambino: Progetto Salute 1991; 44- 51
24. Lucas A.: Early diet and later outcome in premature babies. *Atti X° Congresso Internazionale "Bambino: Progetto Salute"* 1993; 44-51
25. Caramia G., Ruffini E., Brunelli G., Catalani M.P. et al.: Studio dei metabolismo lipidico nei nati sotto peso (LBW). Ruolo degli acidi grassi essenziali nella dieta. *Atti X° Congresso Internazionale "Bambino: Progetto Salute"* 1993; 207-208
26. Caramia G., Ferretti O., Wuyiyong W., Taus M., et al.: Studio del metabolismo lipidico nei nati sotto peso (LBW). Composizione e fluidità della membrana eritrocitaria: relazione fra allattamento materno e formule. *Atti X° Congresso Internazionale "Bambino: Progetto Salute"* 1993; 214-217
27. Agostoni C., Riva E., Bello R.: Effect of diet on the lipid and fatty acid status of full term infants at 4 months. *J Am Coll Nutr* 1994; 13: 658-64
28. Cocchi M.: Acidi grassi polinsaturi, cervello e membrana. *Atti XIV° Congresso Internazionale "Bambino: Progetto Salute"* 1997; 161-166
29. Carlson S.E.: The role of omega 3 and omega 6 fatty acids in development and general health. *Atti XVI° Congresso Internazionale "Bambino: Progetto Salute"* 1999; 286-291
30. Cocchi M., Turchetto E.: Acidi grassi polinsaturi e sviluppo perinatale. *Progress In Nutrition* 1999; 1:3-27
31. Caramia G.: Gli Acidi grassi Essenziali in Neonatologia e Pediatria. *Atti Congresso Nazionale Acidi Grassi Polinsaturi n-3*. *Progress in Nutrition* 1999; 1: 3-4: 49-58
32. Caramia G, Cocchi M, Frega N.: Recenti progressi in nutrizione. *Progress in Nutrition*, 2000: 2:41-54
33. Martinez M.: Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during human development. *J. Pediatr.* 1992; 120 5: 129-132
34. Cocchi: The significance of n-3 fatty acids in foetal /neonatal development and some alternative sources. *Proceedings of the nutrition society* 1993; 52:224-230
35. Dutta-Roy A.K.: In Huang Ys, Milles D.E. eds. Gamma-linolenic acid: metabolism and its role in nutrition and medicine campaign. In AOCs press 1996; 42-52
36. Caramia M., Nobilini A.: Il ruolo degli acidi grassi essenziali in età pediatrica. *Atti: Fano Pediatrica* 1990; 49-55
37. Socha P., Koletzko B., Swiatkowska E., Pawlowska J. et. al.: Essential fatty acid metabolism in infants with cholestasis. *Acta Paediatric* 1998; 87: 278-283

38. Wander RC., Hall JA., Gradin JI., Du SH., Jewell DE.: The ratio of dietary (n-6) to(n-3) fatty acids influences immune system function ,eicosanoid metabolism, lipid peroxidation, and vitamin E status in aged dogs. *Journal of Nutrition* 1997; 127:1198-1205
39. Engstgrom K., Luostarinen R., Saldeen T.: Whole blood production of thromboxane, prostacyclin and leukotriene B4 after dietary fish oil supplementation in man: effect of vitamin E. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 1996; 54: 419-125
40. Wu D., Meydani SN.: n-3 Polynsaturated fatty acids and immune function. *Proceedings of the Nutrition Society* 1998; 57: 503-509
41. Freedman SD., Katz M., Parker E. et al.: A membrane lipid imbalance plays a role in the phenotypic expression of cystic fibrosis in cftr-mice. *Prot. Natl. Acad. Sci.* 1999; 96: 13995-14000
42. Horrocks LA, Yeo YK: Health benefits of docosaexaenoic acid (DHA). *Pharmacol Res.* 1999; 40: 211-25
43. Berry EM: Who's afraid of n-6polynsaturated fatty acids.Methodological considerations for assessing whether they are harmful. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001; 11: 181-88
44. Lanzmann-Pethitory D: Alpha linolenic acid and cardiovascular diseases *J Nutr Health Aging* 2001; 5: 179-83
45. Molkenntin J. Occurrence and biochemical characteristics of natural bioactive substances in bovine milk lipids. *Br J Nutr.* 2000 Nov; 84 Suppl 1:S47-53
46. Kelly C.: Conjugated linoleic acid – a new weapon in the battle of the bulge. *Nutrition Bulletin* 2001; 26: 9
47. Mizushima S, Moriguchi EH, Ishikawa P, Hekman P, Nara Y, Mimura G, Moriguchi Y, Yamori Y. Fish intake and cardiovascular risk among middle-aged Japanese in Japan and Brazil. *J Cardiovasc Risk.* 1997 Jun;4(3):191-9
48. Sho H. History and characteristics of Okinawan longevity food. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2001;10(2):159-64
49. Watkins, B A, et al, Importance of Vitamin E in Bone Formation and in Chondrocyte Function. Purdue University, Lafayette, IN, AOCS Proceedings, 1996
50. Watkins, B A, and M F Seifert, Food Lipids and Bone Health. *Food Lipids and Health*, R E McDonald and D B Min, eds, p 101, Marcel Dekker, Inc, New York, NY, 1996
51. Clevidence BA, Judd JT, Schaefer EJ, Jenner JL, Lichtenstein AH, Muesing RA, Wittes J, Sunkin ME. Plasma lipoprotein (a) levels in men and women consuming diets enriched in saturated, cis-, or trans-monounsaturated fatty acids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997 Sep;17(9):1657-61
52. Nanji AA, Sadrzadeh SM, Yang EK, Fogt F, Meydani M, Dannenberg AJ. Dietary saturated fatty acids: a novel treatment for alcoholic liver disease. *Gastroenterology.* 1995 Aug;109(2):547-54
53. Garg ML, Wierzbicki AA, Thomson AB, Clandinin MT. Dietary saturated fat level alters the competition between alpha-linolenic and linoleic acid. *Lipids.* 1989 Apr;24(4):334-9
54. Cohen LA, Thompson DO, Choi K, Karmali RA, Rose DP. Dietary fat and mammary cancer. II. Modulation of serum and tumor lipid composition and tumor prostaglandins by different dietary fats: association with tumor incidence patterns. *J Natl Cancer Inst.* 1986 Jul; 77(1): 43-51
55. Kabara JJ, Vrable R. Antimicrobial lipids: natural and synthetic fatty acids and monoglycerides. *Lipids.* 1977 Sep;12(9): 753-9
56. "The Cholesterol Myths". Uffe Ravnskov, MD, PhD, New Trends Publishing; Washington, DC 2000
57. Nicolosi RJ, Wilson TA, Lawton C, Handelman GJ. Dietary effects on cardiovascular disease risk factors: beyond saturated fatty acids and cholesterol. *J Am Coll Nutr.* 2001 Oct;20(5 Suppl):421S-427S; discussion 440S-442S
58. Dogru-Abbasoglu S, Basaran-Kucukgergin C, Seckin S, Oztezcan S, Solakoglu S, Aykac-Toker G, Uysal M. Cholesterol plus methionine feeding do not induce lipid peroxidation and atherosclerotic changes in the rat aorta. *Int J Vitam Nutr Res.* 2002 Mar;72(2):109-13
59. Djousse L, Myers RH, Province MA, Hunt SC, Eckfeldt JH, Evans G, Peacock JM, Ellison RC. Influence of apolipoprotein e, smoking, and alcohol intake on carotid atherosclerosis: national heart, lung, and blood institute family heart study. *Stroke.* 2002 May;33(5):1357-61

60. Schwarz M, Davis DL, Vick BR, Russell DW. Genetic analysis of cholesterol accumulation in inbred mice. *J Lipid Res.* 2001 Nov;42(11):1812-9
61. Weggemans RM, Zock PL, Ordovas JM, Ramos-Galluzzi J, Katan MB. Genetic polymorphisms and lipid response to dietary changes in humans. *Eur J Clin Invest.* 2001 Nov;31(11): 950-7
62. Staprans I, Pan XM, Rapp JH, Feingold KR. Oxidized cholesterol in the diet accelerates the development of aortic atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998 Jun;18(6): 977-83
63. Perez-Llamas F, Lopez-Jimenez JA, Marin JF, Zamora S. Characteristics of fats of some foods of the meats group and their relations with health. *Nutr Hosp.* 1998 Mar-Apr;13(2): 95-8. Spanish
64. Wood JD, Enser M. Factors influencing fatty acids in meat and the role of antioxidants in improving meat quality. *Br J Nutr.* 1997 Jul; 78 Suppl 1:S49-60. Review
65. Leung YH, Liu RH. trans-10,cis-12-conjugated linoleic acid isomer exhibits stronger oxyradical scavenging capacity than cis-9,trans-11-conjugated linoleic acid isomer. *J Agric Food Chem.* 2000 Nov;48(11):5469-75
66. Harmam D: Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* 1956; 11: 298-300
67. Halliwell B.: Free radicals and antioxidants :a personal view. *Nutr Rev* 1994; 52: 253-265.
68. Gutteridge JMC, Halliwell B: "Antioxidants in Nutrition, Health, and Diseases". Oxford, New York, Tokio, Oxford University Press, 1994
69. Frega N., Mozzon M., Bocci E: Identification and estimation of tocotrienols in the Annato lipid fraction by gas chromatography-mass spectrometry. *JAOCS* 1998; 75: 1723-1727
70. Frega N., Cocchi M., Caramia G.: Lipidi e antiossidanti: sinergia per il benessere. Atti XV° Congresso Internazionale Bambino: Progetto Salute. 1998; 306-313
71. Caramia G., Ruffini E., Frega N., Cocchi M.: I lipidi nel latte materno. *Scientific Nutrition Today* 1999; 13: 16-19
72. Caramia G., Cocchi M., Frega N.: Dieta e salute: importanza e affinità dei lipidi del latte materno e dell' olio d' oliva extra vergine. *Il Pediatra* Giugno 1999; 15-21
73. Passi S.: Radicals liberi di interesse biologico. *Progress in Nutrition* 2000; 2: 29-46
74. Collins T, Read MA, Neish AS, Whitley MZ, Thanos D, Maniatis T. Transcriptional regulation of endothelial cell adhesion molecules: NF-kappa B and Cytokine-inducible enhancers. *FASEB J*, 1995, 9:899-909
75. Jonasson L, Holm J, Skalli O, Bondjers G, Hansson GK. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis*, 1986, 6:131-138
76. Frostegard J, Ulfgren AK, Nyberg P, Hedin U, Swedenborg J, Andersson U, Hansson GK. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis* 1999, 145:33-43
77. Nomoto A, Mutoh S, Hagihara H, Yamaguchi I. Smooth muscle cell migration induced by inflammatory cell products and its inhibition by a potent calcium antagonist, nifedipine. *Atherosclerosis* 1988, 72:213-219]
78. Cohen AM., Bavly S., Poznanski R.: Change of diet of Yemenite Jews in relation to diabetes and ischemic heart disease. *Lancet* 1961; 2: 1399-1401.
79. Zimmet P.: Epidemiology of diabetes mellitus. In Ellenberg M., Rifkin H.(eds), *Diabetes mellitus: theory and practice*, 3rd ed. Medical Examination Publishing Co, Hyde Park, NY, 1983: 451- 469
80. Clarke SD., Abraham S.: Gene expression: nutrient control of pre and post transcriptional events. *Faseb J* 1992; 6: 3 146-3152
81. Semenza GE.: Transcriptional regulation of gene expression: mechanisms and pathophysiology. *Hum Mutat* 1994; 3:180-199
82. Berdanier CD.: Nutrient-gene interaction. Present knowledge in nutrition. 7th ed. 1996; 574-580

83. Jump DB., Lepar GJ., MacDonald OA.: Retinoic acid regulation of gene expression in adipocytes. In Berdanier CD, Hargrove JE (eds), *Nutrition and gene expression*. CRC Press, Boca Raton, FL, 1993; 431-454
84. Cocchi M., Caramia G., Gagliardini R., Malavolta M., Mozzon M., Frega N.: Acidi grassi dei fosfolipidi del siero nella fibrosi cistica di pazienti trattati con differenti lipidi alimentari. *Atti XVII° Congresso Internazionale Bambino: Progetto Salute 2000*; 428-435
85. Sanjiv Agarwa, Akkinappally Venketeshwer Rao: Tomato lycopene and its role in human health and chronic diseases. *CMAJ* 2000; 163: 739-44
86. Wiseman S, Mulder T, Rietveld A.: Tea flavonoids: bioavailability in vivo and effect on cell signaling pathways in vitro. *Antioxidant Redox Signal* 2001; 3: 1009-21
87. *Atti Convegno Acidi grassi w3 Ancona 26-27 marzo 1999*. *Progress in Nutrition* numero 3, vol.4, 1999
88. *Atti Convegno Acidi grassi w3 Ancona 21-23 giugno 2001* *Progress in Nutrition* numero 2, vol.3, 2001
89. Berra B., Rapelli S. Utilizzazione dei grassi alimentari con particolare riferimento all'olio di oliva: aspetti biochimici e nutrizionali. *Riv. Ital. Sostanze Grasse* 1987; 64: 317-323
90. Trevisan M., Krogh V., Freudenheim J., Blake A., Muti P., Panico S., Farinara E., Mancini M., Menotti A., Ricci G. Consumption of olive oil, butter, and vegetable oils and coronary heart disease risk factors. *JAMA*, 1990; 263, 5-12
91. Arrigo L., Rondinone R. I micronutrienti "eu-ossidanti" nell'olio di oliva. *Riv. Ital. Sostanze Grasse*, 1995; 72: 11-18
92. Owen R W, Giacosa A, Hull W E, Haubner R, Wurtele G, Spiegelhalder B, Bartsch H. Olive-oil consumption and health: the possible role of antioxidants. *Lancet Oncol.* 2000 Oct;1:107-12
93. Visioli F, Galli C.: The role of antioxidant in the Mediterranean diet. *Lipids* 2001; 36: S. 49-52
94. Ren MQ, Kuhn G, Wegner J, Chen J.: Isoflavones, substances with multi-biological and clinical properties. *Eur. J Nutr* 2001; 40: 135-46
95. Nicolosi RJ, Ausman LM, Hegsted DM.: Rice bran oil lowers serum total and low density lipoprotein cholesterol and apoB levels in non human primates. *Atherosclerosis*, 1991; 88:133-139
96. Rong N, Ausman LM, Nicolosi RJ. Oryzanol decreases cholesterol absorption and aortic fatty streaks in hamsters. *Lipids*, 1997; 32:303-313
97. Sugano M, Tsuji E. Rice bran oil and cholesterol metabolism. *J. Nutr.*, 1997; 127:521-527
98. Cicero AFG, Martini C, Fiorito A, Gaddi A. Synergic effects of fish oil rich in omega-3 fatty acids and rice bran oil in a hypercholesterolemic-hypertriglyceridemic child. *Book of Abstract MRF 1999*, p. 112
99. A randomized double-blind, placebo-controlled study of the effects of supplementation with highly unsaturated fatty acids on ADHD-related symptoms in children with specific learning difficulties. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2002; 26: 233-239