

**SAGGIO GRATUITO
FUORI CAMPO APPLICAZIONE IVA**

**Volume 29, Numero 6
Novembre/Dicembre 2007
N. 162
ISSN 0391-5387**

PED. MED. CHIR. - VOL. 29, N. 6 - 2007

LA PEDIATRIA MEDICA E CHIRURGICA

Medical and Surgical Pediatrics

SPEDIZIONE IN ABBONAMENTO POSTALE 45%
ART. 2 COMMA 20/b LEGGE 662/96 - PT. VICENZA
TASSA RISCOSSA - TAXE PERÇUE - UFFICIO POSTALE VICENZA FERROVIA (ITALY)

LA PEDIATRIA MEDICA E CHIRURGICA

Volume 29, Numero 6, Novembre-Dicembre 2007

Antibiotici beta-lattamici. Quando e come nell'otite media acuta e nella faringotonsillite Beta-lactam antibiotics: when and how in acute otitis media and pharyngotonsillitis	<i>G. Schito, P. Marchisio, L. Bellussi, T. Mazzei</i>	pag. 293
L'alimentazione del bambino, la patologia cronica-degenerativa dell'adulto e la nutrigenomica Nutrigenomics in childhood feeding	<i>G. Caramia</i>	309
Come preparare un lavoro scientifico: consigli e suggerimenti per chi vuole pubblicare in Medicina How to prepare a scientific paper	<i>M. Di Donato</i>	321
Epidemiologia e clinica della faringotonsillite: report dell'attività ambulatoriale di un pediatra di famiglia Epidemiology and clinical pictures of pharyngitis: report on the activity of a family paediatrician	<i>G. Bottaro, I. Morselli</i>	326
Optimization of emergency department management of infants with bronchiolitis Ottimizzazione della gestione in pronto soccorso dei pazienti con bronchiolite	<i>M. Mocchi, I. D'Agostino, I. Catalano, P. Gianiorio, K. Owens, S. Mangini, M. Pelagatti, E. Poggi</i>	331
Dieta ipocalorica e dieta normocalorica nel trattamento ambulatoriale dell'obesità infantile Hypocaloric diet and normocaloric diet in outpatient treatment in a group of children and adolescents	<i>C. Fontana, C. Damonte, P. Pregliasco, C. Roggi</i>	336
Tattica chirurgica nella terapia del varicocele pediatrico Early surgical therapy for idiopathic varicocele	<i>G. Bolla, G. Sartore, D. Cumba</i>	340
Incontinentia pigmenti: descrizione di un caso clinico Incontinentia pigmenti: case report	<i>D. Portaleone, F. Taroni, S. Micheli, M. Moioli, A. Pedrazzini, V. Carnelli</i>	343
La ricostruzione dei tegumenti del terzo distale della gamba nel bambino: descrizione di un caso clinico complesso Surgical reconstruction of skin layers of the leg in children: a case report	<i>S. Bianco, D. Zilio, J. Lonigro, S. Aiello, L. Vaianti</i>	346

L'alimentazione del bambino, la patologia cronica-degenerativa dell'adulto e la nutrigenomica

Nutrigenomics in childhood feeding

G. Caramia

Key words: nutrigenomics, chronic disease, nutrition.

Riassunto

Da quando l'uomo è comparso sulla terra, ha dovuto affrontare il principale problema della sua sopravvivenza: provvedere a procurarsi il cibo, evitando quelli dannosi. Il dramma della ricerca e della lotta per il cibo ha così coinvolto l'uomo nell'evoluzione dei secoli condizionandone la vita e l'evoluzione, la pace sociale e il progresso civile.

L'evoluzione delle conoscenze scientifiche sulle caratteristiche dei vari alimenti e dei loro contenuti ha inoltre messo in luce gli importanti aspetti nutritivi, i possibili aspetti nutraceutici e i non pochi aspetti dannosi.

La scoperta del genoma ha evidenziato l'unicità genetica e fenotipica di ogni singolo individuo e l'identificazione di alcuni geni "della vita", cioè di quelli che se opportunamente stimolati prevengono le patologie e allungano la vita, ha aperto un nuovo e vasto capitolo di ricerca. È nata così la "Nutrigenetica", scienza che identifica e studia le variazioni genetiche responsabili delle differenti risposte ai componenti della dieta e la "Nutrigenomica" scienza che studia come, quando e perché i nutrienti condizionano lo stato di salute dell'organismo nel suo insieme, a livello molecolare grazie alla Proteomica, che identifica e caratterizza le proteine che possono essere sintetizzate nel corso dell'espressione di ogni gene, alla Metabolomica che identifica e caratterizza l'insieme dei 'metaboliti' e delle loro interazioni fornendo un'istantanea degli aspetti fisiologici e patologici, alla Trascrittomica che identifica e caratterizza il potenziale di espressione dei vari RNA che si possono formare.

Una approfondita conoscenza delle interazioni che intercor-

rono fra i costituenti della dieta e i geni, potrà fornire importanti indicazioni sui fattori che stimolano e modulano la funzionalità dei geni e sui meccanismi che condizionano lo stato di benessere. Questo permetterà di mettere in atto opportuni interventi nutrizionali, basati su evidenze scientifiche, volti a prevenire le molte patologie determinate da fattori dietetici.

Abstract

Significant advances have been made in understanding the relation between dietary factors and disease prevention. However, the identification of those who will or will not benefit from dietary intervention strategies remains a major obstacle.

The execution of the Human Genome Project has brought forth a wealth of information about the structure of the genome and the spectacular development of broad genomics technologies have catalyzed a new era in both medicine and nutrition.

Each person is genetically unique and phenotypically distinct, and the genetic makeup that individuals inherit from their ancestors is responsible for variation in responses to food.

Evidence continues to implicate dietary components and genetic susceptibilities as important determinants of chronic diseases, cancer risk and tumor behavior.

Variation in incidence among and within populations with similar dietary patterns suggests that an individual's response may reflect interactions with genetic factors, which may modify gene, protein, and metabolite expression patterns.

Nutrigenetics studies the genetic basis of the different individual responses to the same nutritional stimulus and Nutrigenomics is defined as the interaction between nutrition and an individual's genome. With the application of "omic" technologies, proteomic,

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

Relazione al Seminario Oncologico di Aggiornamento, Ancona 12 ottobre 2007

Indirizzo per la corrispondenza (Corresponding author): Giuseppe Caramia - Via E. Toti, 1 - 60100 Ancona - tel. 071/36938 - cell. 335/6166470 - fax 071/36938 - e-mail: caramiagn@libero.it

metabolomic, transcriptomic, will increase our fundamental knowledge of the interaction between life processes and diet. The identification of diet-gene interactions will offers an opportunity to develop dietary interventions that will lead to evidence-based dietary strategies for restoring health and fitness, obviate the effects of genetic factors for preventing diet-related diseases and provide important clues about gene expression and gene modulation by environmental factors.

**Quello che per l'uno è cibo
per l'altro è amaro veleno**
Tito Lucrezio (98 a.C.-55 a. C.)

Introduzione

Da quando l'uomo è comparso sulla terra, o se si vuole da quando Adamo ha addentato la mela, primordiale alimento dannoso responsabile della sua cacciata dal paradiso terrestre, ha dovuto affrontare il principale problema della sua sopravvivenza: provvedere a procurarsi il cibo.

Il dramma della ricerca e della lotta per il cibo ha così coinvolto l'uomo nell'evoluzione dei secoli costringendolo ad imparare a cacciare, a pascolare, ad usare il fuoco per cucinare, a coltivare, a preparare i vari alimenti, a cercare di conservarli per poterli poi utilizzare al momento del bisogno e a procurarseli comunque con ogni mezzo. Il cibo pertanto è stato causa di guerre, carestie, pestilenze, molto spesso legate all'inquinamento dei vari alimenti, e di enormi sofferenze per intere popolazioni condizionandone la vita e l'evoluzione, la pace sociale ed il progresso civile¹.

Dal 1750 ad oggi, soprattutto la maggiore disponibilità e la migliore qualità di cibo hanno contribuito a determinare, nel mondo occidentale più evoluto, un allungamento della vita media passata dai circa 40 anni fino al 1750 ai 58 del 1850 agli attuali 79-84 anni².

Da alcuni decenni inoltre la carenza di alimenti è stata bandita da gran parte dell'Europa e delle nazioni più industrializzate e si è verificata la rivoluzione più straordinaria della storia dell'umanità: la produzione e la disponibilità di quantità di cibo più che abbondante per tutti.

L'impegno dell'uomo nei secoli ci ha così fornito macchine, tecnologie per godere più intensamente della vita, di una lunga vita, ma la civiltà ci ha portato lontani dal modo di alimentarsi dei nostri progenitori.

Il cibo e il cibarsi si sono trasformati in una invenzione complessa, articolata, misteriosa, piacevole ma, per molti aspetti, purtroppo, anche inquietante³.

L'uomo di oggi è pertanto il risultato di tantissimi fattori, più o meno complessi, più o meno originali ed è condizionato da

secoli di esperienze, progressi, culture, civiltà, conflitti ed arretramenti ma anche di un particolare modo di cibarsi.

La necessità di soddisfare le richieste e le esigenze alimentari di tutti ha però posto in secondo piano il problema della qualità e del tipo degli alimenti, problema che spesso non veniva nemmeno preso in considerazione⁴.

L'evoluzione delle conoscenze scientifiche e delle caratteristiche dei vari alimenti e dei loro contenuti ha inoltre messo in luce non solo gli importanti aspetti nutritivi e nutriceutici ma anche i non pochi aspetti dannosi.

Evoluzione delle conoscenze

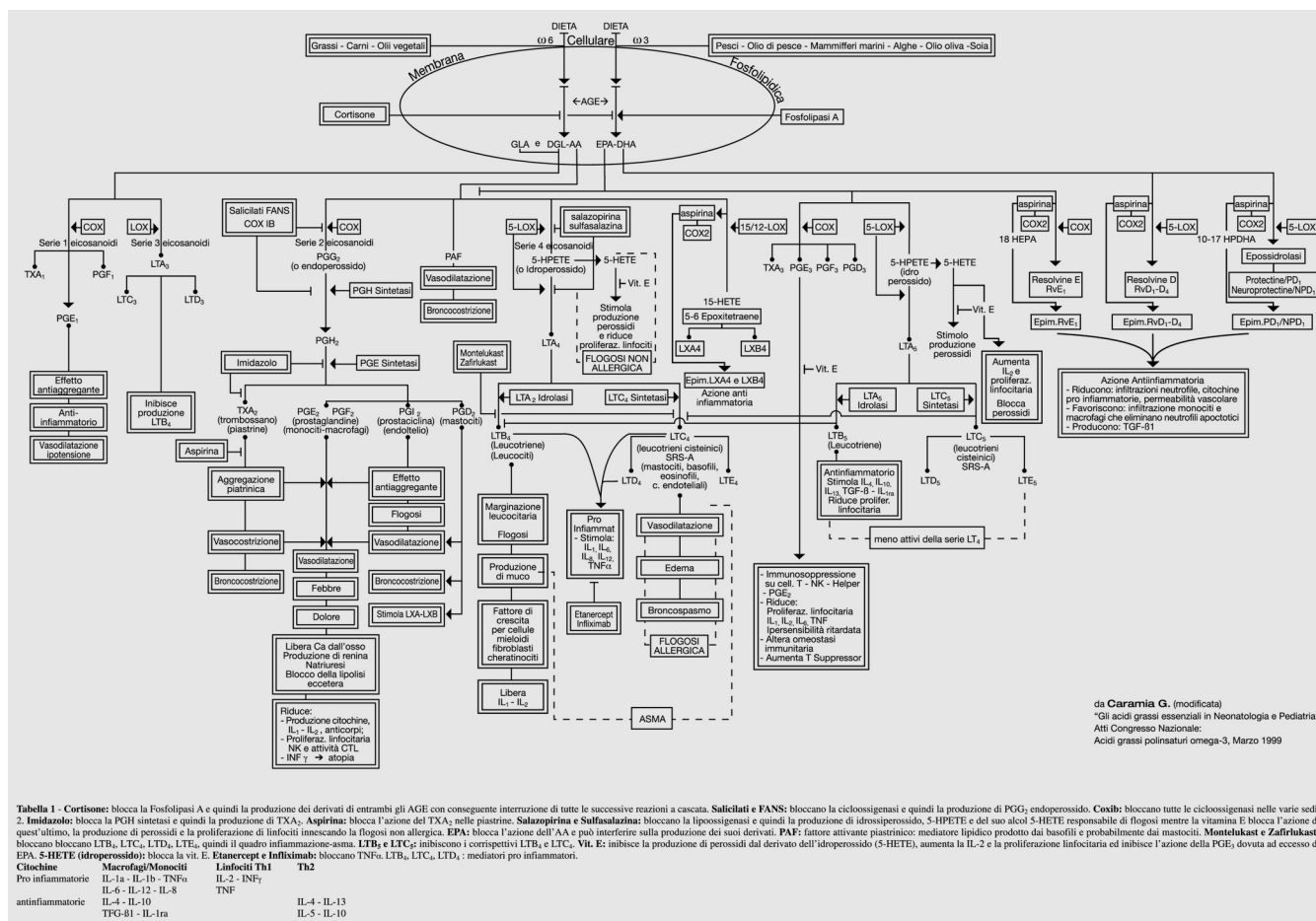
Nel 1928 G. Burr e M. Burr, hanno scoperto che l'acido linoleico (AL) e l'acido linolenico (AaL), sono degli acidi grassi essenziali (AGE), cioè indispensabili per l'organismo: devono essere introdotti con gli alimenti in quanto l'organismo non è in grado di sintetizzarli. Dall'acido linoleico (AL), capostipite della serie omega-6 derivano gli acidi grassi polinsaturi a lunga catena (LCPUFA n-6) in particolare l'acido gammalinolenico (GLA), l'acido diomogammalinolenico (DGLA) e l'acido arachidonico (AA): tali lipidi si trovano soprattutto nei grassi animali, nelle carni e negli oli vegetali. Dall'acido alfa-linolenico (AaL), capostipite della serie omega-3, derivano gli acidi grassi polinsaturi a lunga catena (LCPUFA n-3) l'acido eicosapentaenoico (EPA) e l'acido docosaesaenoico (DHA): tali lipidi si trovano nei pesci o mammiferi marini, negli oli di pesce, nelle alghe, e in dosi modeste ma equilibrate, omega-6/omega-3, nel latte materno, nelle noci, nell'olio d'oliva e in dosi più elevate nella soia⁵ (Tab. 1).

Gli acidi grassi essenziali su riportati hanno una notevole importanza in ambito fisio-patologico, in quanto vanno a costituire i fosfolipidi delle membrane di tutte le cellule dell'organismo, in rapporto a fattori genetici, all'attività fisica, a condizioni patologiche intercorrenti ma soprattutto alla quantità introdotta con l'alimentazione^{6,7} (Tab. 1).

L'AA è inoltre importante per la crescita del feto e per lo sviluppo auxologico nell'età evolutiva mentre il DHA si trova soprattutto nel cervello e nei tessuti nervosi. Oltre il 60% del peso del cervello è costituito da acidi grassi e l'acido grasso prevalente è il DHA.

Questo è associato ad un ottimale sviluppo strutturale e funzionale del cervello, nella vita fetale, nell'infanzia e durante tutta la vita. Si trova anche nelle sinapsi, dove svolge un ruolo centrale per le funzioni neurorecettoriali e neurotrasmettitorici dell'impulso nervoso, e nella retina, dove è indispensabile per ricevere gli stimoli visivi^{6,8-16}.

Il feto, ed in particolare il cervello, si sviluppano massimamente durante la vita fetale, per cui hanno un elevato bisogno lipidico quantitativo ma soprattutto necessità qualitative di acidi grassi essenziali e dei loro derivati. A conferma di ciò negli anni 1970 è stato evidenziato il fenomeno della "bioma-



gnificazione", molto più evidente negli ultimi tre mesi di gestazione, cioè della concentrazione e del trasferimento, nel sangue del cordone ombelicale e nel circolo fetale, di quantità doppie di AA e DHA rispetto a quelle presenti nel sangue materno^{9,13-15}. I LCPUFA sono indispensabili anche dopo il parto, nella madre, per la crescita della ghiandola mammaria e per l'allattamento e, nel bambino, per il rapido e armonico accrescimento auxologico e il continuo sviluppo del cervello^{6,7,12,14,15}. Un deficit nella dieta dei due LCPUFA può pertanto influenzare lo sviluppo fisico, neurologico e neuropsichico danneggiando i vari parenchimi sensibili e soprattutto il sistema nervoso fetale ed infantile con ovvie conseguenze a lungo termine sull'integrità e la funzionalità nel bambino e nell'adulto^{6-8,14,16-19} (Tab. 2).

Tabella 2

PRINCIPALI RUOLI DEGLI ACIDI GRASSI OMEGA-3 NELL'UOMO

• Gravidanza	Prorogamento della gravidanza con riduzione dell'incidenza delle nascite pretermine, sviluppo armonico delle strutture nervose, epiteliali ed endoteliali del feto, aumento del peso alla nascita, prevenzione dell'ipertensione gravidica
• Età evolutiva	Formazione, sviluppo e funzionalità di tutti i nuovi tessuti, delle strutture nervose, della retina degli epitelii ed endotelii
• Età adulta	Mantenimento della funzionalità del SNC, di epitelii ed endotelii; prevenzione delle malattie cardiovascolari, nervose, cutanee; controllo di ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia

Da tutto ciò appare evidente che il neonato pretermine viene a trovarsi in una condizione svantaggiata perché non ha potuto vivere nel grembo materno il tempo necessario per accumulare ed utilizzare i suddetti elementi essenziali, in particolare la quantità adeguata di DHA dell'ultimo trimestre^{14,15,20-22}. Inoltre il pretermine non ha ancora maturato i meccanismi enzimatici di desaturazione ed allungamento che permettono di ottenere, dai rispettivi precursori, quantità adeguate di AA e di DHA per cui li deve assolutamente introdurre dall'esterno^{14,15,21,23}.

Una indiretta conferma della loro importanza strutturale e funzionale, deriva, almeno in parte, dal riscontro di danni al sistema nervoso centrale, all'occhio e all'orecchio che aumentano dal 2 per 1.000 nati vivi nel neonato a termine ad oltre il 200 per 1.000 nei pretermine di peso inferiore a 1.500g. Inoltre le complicazioni per i pretermine e per i bambini di peso molto basso quali l'emorragia intraventricolare, la leucomalacia periventricolare, la retinopatia della prematurità, ed anche la displasia broncopulmonare, l'enterocolite necrotizzante ecc. hanno un comune denominatore: un deficit nella componente strutturale lipidica delle cellule dei vari parenchimi^{7,19}.

Oltre all'importante ruolo strutturale e funzionale ora riportato degli AGE e dei LCPUFA della serie omega-6 ed omega-3, i mediatori lipidici e le citochine che ne derivano, concorrono

no a regolare e a controllare tutti i processi infiammatori cioè i meccanismi di difesa dell'organismo (Tab. 1). Oggi si ritiene infatti che, in seguito a stimoli infettivi, meccanici, chimici, metabolici, degenerativi dovuti all'età ecc., per l'interazione fra piastrine, leucociti ed altre cellule, si abbia, come reazione di difesa, la formazione dai LCPUFA omega-6, di eicosanoidi pro infiammatori, leucotrieni, prostaglandine e trombossani. Contemporaneamente, attraverso un meccanismo secondo alcuni programmato e legato ad un "orologio" situato all'interno dei neutrofili, inizia la produzione dai LCPUFA omega-3 ed omega-6 di eicosanoidi antinfiammatori, lipossine, resolvine e protectine. Tale processo sarebbe attivato nella sede dell'infiammazione da un circuito di molteplici segnali chimici intra ed extracellulari ancora tutto da chiarire, dipendente, in ogni singolo individuo, da fattori genetici, metabolici, dall'età, ma anche da fattori nutrizionali che a volte assumono un ruolo determinante²⁴⁻²⁷. Infatti l'assunzione con la dieta di quantità notevoli di lipidi della serie omega-6, come oggi avviene fin dalla prima infanzia, dà luogo a un'eccessiva produzione di mediatori lipidici pro infiammatori che predispongono ad una iperreattività infiammatoria e tendono a favorire, mantenere e cronicizzare, in vari parenchimi, cardiovascolare, articolare, sistema nervoso ecc., processi infiammatori e degenerativi anche dopo molti anni²⁴⁻²⁸.

È stato inoltre riportato che in vitro, le PGE₂, derivate dagli omega-6, esplicano un'azione carcinogenica mentre gli omega-3, per la loro azione anti PGE₂, avrebbero un'azione preventiva su alcuni tumori ormono-dipendenti (tumore del seno, della prostata)²⁹⁻³². Gli omega-3 svolgerebbero anche un'azione competitiva su alcuni enzimi delle vie metaboliche dell'AL e dell'AA (ciclossigenasi e lipossigenasi) determinando una ridotta proliferazione delle cellule neoplastiche ed un aumento dell'apoptosi. Tale risultato di prevenzione e trattamento è stato ottenuto in ambito sperimentale, anche introducendo il gene *Caenorhabditis elegans*, fat-1, che, codificando una desaturasi omega-3 nelle cellule del tumore del seno, determina la produzione di acidi grassi n-3 e conseguente azione antineoplastica²⁹. Recenti studi hanno inoltre evidenziato che nelle cellule neoplastiche del tumore del seno e del polmone vi è un rapporto elevato di acidi grassi n-6/n-3 e che tale rapporto è molto importante nella comparsa e nel controllo dell'evoluzione del tumore^{31,32}.

Aspetti nutrizionali, clinico-patologici e terapeutici

L'importante ruolo degli alimenti in alcune gravi condizioni patologiche, che si estrinsecano fin dalla prima infanzia con gravi conseguenze per tutta la vita, è noto da tempo. Basti pensare alla Fenilchetonuria, (condizione patologica ereditaria descritta come malattia del metabolismo da A. Garrod nel 1902), caratterizzata da grave ritardo mentale irreversibile e dovuta a mutazioni del gene della fenilalanina idrossilasi, che

può essere prevenuta con un'adeguata alimentazione priva dell'amminoacido fenilalanina, o alla Galattosemia, malattia ereditaria a carico del fegato, degli occhi, del cervello e dei reni, secondaria ad elevati livelli di galattosio nel sangue, per mutazioni del gene GALT, che può essere prevenuta con un'alimentazione priva o a ridotto contenuto in galattosio, a partire dai primi giorni di vita, e quindi priva di latte materno, alimento ottimale per tutti gli altri neonati.

Per quanto riguarda le patologie più tipiche dell'adulto, intorno agli anni 1950 alcuni ricercatori americani si sono chiesti come mai le persone che abitavano nel bacino del Mediterraneo soffrivano molto meno degli americani di disturbi circolatori, infarti, colesterolo, tumori ecc. La risposta è emersa chiaramente studiando la dieta, denominata poi "mediterranea" e osservando come questa sia ricca di verdure, frutta, legumi e olio d'oliva. Si è scoperto così l'importante ruolo degli antiossidanti alimentari, in grado di ridurre notevolmente i rischi di tali malattie. Il ruolo particolare di alcuni lipidi è emerso più evidente negli anni settanta quando alcuni ricercatori scoprirono che in Groenlandia gli Esquimesi, nonostante assumessero una dieta povera di frutta, verdure, legumi e molto ricca di lipidi, pesci grassi e olio di pesce, contenenti però lipidi omega-3, presentavano raramente problemi coronarici e cardiovascolari³³. Tale fenomeno è stato confermato successivamente in alcune popolazioni giapponesi che assumono notevoli quantità di pesce, olio di pesce e soia, evidenziando anche una ridotta frequenza di malattie infiammatorie cronico-degenerative, diabete, sclerosi multipla e malattie autoimmuni in generale^{27,34-39}.

I numerosissimi studi che sono seguiti hanno evidenziato che i LCPUFA entrano nel metabolismo del colesterolo e lo trasportano con le lipoproteine ad alta densità (HDL), bassa densità (LDL) e densità molto bassa (VLDL) ai vari parenchimi, al fegato e all'intestino. Inoltre un incremento nella dieta dei PUFA n-6 determina, fin dalla prima infanzia, un aumento della lipemia, della frazione di colesterolo legato alle VLDL, della trigliceridemia, favorisce i processi ossidativi del colesterolo LDL e aumenta, attraverso l'IL-6, le proteine della fase acuta: Proteina C Reattiva, fibrinogeno, alfa 1-chimotripsina, aptoglobina. Tutto ciò favorisce l'infiammazione a livello delle cellule endoteliali della parete dei vasi con attivazione del processo di aterogenesi, deposizione di materiale lipidico, formazione di cellule schiumose, decadimento delle vascolarizzazione dei parenchimi irrorati e conseguente ridotta ossigenazione, ipertensione arteriosa, fattori tutti implicati nell'insorgenza della patologia cardiovascolare e neuropsichica che si estrinsecano con una sintomatologia clinica dopo anni di cattiva alimentazione^{17,36,37,39,40}.

I PUFA n-3 della dieta invece riducono la sintesi, da parte del fegato, dell'apoproteina B, parte proteica che veicola le lipoproteine nel sangue, aumentano il catabolismo delle apolipoproteine in genere, riducono la sintesi e l'ossidazione delle LDL, modificando le loro caratteristiche chimico-fisiche,

abbassano il potenziale aterogenico dell'iperlipemia, riducono la sintesi epatica dei trigliceridi, la trigliceridemia, il colesterolo VLDL ed aumentano quello HDL, favoriscono la escrezione fecale del colesterolo, riducendo così il colesterolo totale, le frazioni LDL e le VLDL, favoriscono l'apoptosi dei linfociti^{36,38,40-42}.

Alla fine degli anni 1980 indagini retrospettive condotte su soggetti adulti hanno evidenziato che carenze alimentari materne e il tipo di alimenti assunti dalla madre nelle prime epoche della vita intrauterina, sarebbero associate nell'adulto ad un più o meno precoce decadimento delle funzioni di organi ed apparati, portando allo sviluppo di patologie a carattere cronico-degenerativo dopo parecchi decenni⁴³.

Alcuni anni dopo, è stato messo in luce che una dieta adeguata e corretta nel corso di periodi critici o "finestre temporali" particolarmente sensibili come il periodo neonatale, la prima infanzia ecc., è utile non solo per lo stato di benessere ma anche per prevenire modificazioni permanenti di strutture o funzioni e di danni a distanza di molti anni. È stato così introdotto il concetto di "programming", in base al quale viene riconosciuto agli alimenti oltre al potere nutritivo anche un importante fattore di programmazione della salute fin dalle prime epoche della vita^{20,23,44}.

L'azione di programmazione dei nutrienti durante la vita fetale è stata successivamente confermata anche per i livelli elevati di colesterolo della madre che favoriscono la formazione della placca aterosclerotica nell'età adulta, in particolare nei soggetti nati piccoli per l'età gestazionale. La malnutrizione fetale infatti favorirebbe, dopo la nascita, una incapacità a rispondere a diete ipercaloriche o iperlipidiche aumentando il rischio di patologia coronaria e aterosclerotica nell'età adulta. Viene così introdotto il concetto di "fetal programming"^{45,46}.

Una ulteriore conferma di quanto su riportato deriva da una recentissima indagine condotta sui figli di 11.875 gestanti che ha valutato lo sviluppo cerebrale, i livelli cognitivi e comportamentali fra sei mesi e otto anni in relazione al consumo settimanale materno di pesce durante la gestazione. È così emerso che l'apporto inferiore a 340 g settimanali di pesce (quantità consigliata nel 2004 negli USA) era associato ad un rischio aumentato per i figli di essere nella fascia con i punteggi inferiori per il quoziente d'intelligenza verbale, con un maggior rischio di livelli sub ottimali per i comportamenti come emotività e attività, capacità motorie, comunicative e di socializzazione, in confronto ai figli di donne con apporti più elevati. Tanto minore è stato il consumo di pesce (12% consumo assente) tanto peggiori sono risultate le prestazioni mentre queste sono state migliori nei figli le cui madri avevano assunto quantità di pesce superiori ai 340 g (23%)¹⁹.

La particolare azione di programmazione dei nutrienti, in termini di conseguenze nell'età successive, si estrinseca pertanto sullo sviluppo neurologico, sull'apprendimento, sul comportamento, sul metabolismo, sulla pressione arteriosa, sulla

mineralizzazione dell'osso, sulla comparsa o meno di molte malattie croniche-degenerative quali l'aterosclerosi, il diabete, il Parkinson, l'Alzheimer, e su varie forme di neoplasie.

Poiché con i sistemi e le abitudini alimentari di oggi (carenza di pesce, ed eccessiva introduzione di grassi saturi, di acido linoleico, di grassi trans) 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 progressivamente con l'allattamento. Il ripetersi delle gravidanze può pertanto dar luogo più facilmente a situazioni di vera carenza con ripercussioni gravi nel prodotto del concepimento ed anche nella madre nella quale si estrinsecano in crisi depressive più o meno gravi fino al suicidio^{9,12,14,16,17,47,48}.

Da tutto ciò emerge chiara l'importanza, durante la gravidanza, di tenere sotto controllo l'apporto dietetico o l'eventuale supplementazione di AGE che potremmo definire di tipo "funzionale", per impedire che, in caso di nascita pre-termine o di una loro carenza anche pre-gravidica, venga compromessa la composizione delle strutture nervose e quindi la funzione cerebrale, visiva, uditiva ecc. del nuovo nato^{47,49,50}. In tale ottica viene oggi raccomandata in gravidanza l'assunzione di almeno due pasti alla settimana a base di pesce e, nel lattante, in mancanza del latte materno, l'uso di latti formulati adattati con adeguate quantità di omega-6 ed omega-3^{47,48}.

In caso di parto prematuro, una revisione della letteratura del 2005 ha evidenziato l'opportunità di supplementare la dieta dei prematuri con AA e DHA in un rapporto simile a quello fornito dal latte materno ma in una quantità per l'AA lievemente superiore dello 03% e per il DHA dello 02%⁵¹. Nei pre-termine di età gestazionale inferiore a 33 settimane, i latti arricchiti con AA e DHA favorirebbero anche una normale crescita e mineralizzazione ossea⁵². Nei nati a termine alimentati con latti formulati, l'apporto di tali LCPUFA dovrebbe essere simile a quello del latte materno⁵¹.

In caso di mancata assunzione di pesce, almeno due-tre porzioni alla settimana sia in gravidanza sia nella prima infanzia e nell'età successive, è opportuno il ricorso alla somministrazione dei nuovi LCPUFA che, secondo alcuni, oltre a non avere sapore sgradevole, avrebbero il vantaggio di essere privi di mercurio e di inquinanti tossici che possono essere presenti in alcuni pesci. L'uso di tali preparati richiede però un adeguato apporto di vitamina E^{47,53-56}.

Patologie degenerative e nutrigenomica

Le ricerche sul ruolo dell'alimentazione nella prevenzione delle malattie, in particolare delle malattie degenerative dell'adulto e dei tumori, si sono protratte per molti anni ma i risultati non sono stati sempre quelli prospettati e desiderati per cui fino ad alcuni anni fa si pensava che il destino della salute e della vita fosse scritto e determinato esclusivamente

dal patrimonio genetico. Con le scoperte della genomica tale concetto si è rivelato del tutto errato. Abbiamo infatti una miscela di geni buoni e cattivi, cioè il nostro genotipo, ma il nostro stile di vita, l'aria e gli inquinanti che respiriamo, le sostanze tossiche alle quali siamo esposti, e, in maniera determinante, il cibo che mangiamo (additivi, conservanti, coloranti, saporificanti ecc. compresi), sono in grado di interagire con il nostro destino genetico e di influenzare la qualità e la durata della nostra vita^{57,58}. L'identificazione nel genoma di alcuni geni "della vita" che, attraverso un'interazione con i nutrienti "programmano" e condizionano il destino fisico, metabolico, cognitivo, neuropsichico e la "salute biologica" fin dalla prima infanzia prevenendo patologie e allungando la vita, ha aperto nuove prospettive di studio e comprensione dei meccanismi che condizionano la salute.

È nata così la "Nutrigenetica", cioè la scienza che identifica e studia i geni e le loro variazioni che, nell'uomo, causano differenze nella risposta ai componenti della dieta e la "Nutrigenomica" che studia i cambiamenti nell'espressione genica in seguito ad uno specifico intervento nutrizionale: le interazioni tra alimentazione, metabolismo intracellulare e malattie sulla base del genoma dell'individuo^{57,59,61}. In tale ambito numerosi studi hanno evidenziato che la dieta, durante tutto l'arco della vita, può prevenire o aumentare i rischi di alcune patologie cardiovascolari in soggetti con particolari varianti genetiche⁶².

La cistationina beta sintetasi (CBS) è un enzima necessario per convertire l'omocisteina in cistationina riducendo i livelli di omocisteina e le conseguenze che ne derivano. Il gene che codifica la produzione dell'enzima metiltetraidrofolato-reduttasi (MTHFR) è di fondamentale importanza nella riparazione del DNA, nel metabolismo epatico degli ormoni, nella produzione dei neurotrasmettitori, ma anche nella rimetilazione della omocisteina a metionina tramite l'intervento della vitamina B12 e in altri processi vitali. Una sua grave deficienza oltre ad alterare questi processi, favorisce la comparsa di iperomocisteinemia ed omocistinuria con ritardo dello sviluppo psico-motorio, massivi fenomeni trombotici e malattie cardiovascolari a partire dall'età evolutiva più precoce. La mutazione del gene MTHFR con la sostituzione di una citosina (C) in timidina (T) al nucleotide 677, cioè la variante C677T e l'adenina, cioè la variante A1298C, rispondono però bene a una dieta ricca di folati, in particolare a base di verdure a foglie verdi, riducendo l'omocisteina e il rischio di malattie cardiovascolari^{63,64}.

Individui, che hanno una specifica variante del gene dell'apolipoproteina A (Apo-A), se seguono una dieta ricca di omega-6 hanno un livello elevato di trigliceridi, importante fattore di rischio per le malattie cardiovascolari. In questi soggetti l'effetto protettivo degli omega-3 risulta non molto mentre più efficace è la riduzione del consumo di omega-6. Questo allele molto più diffuso in Asia, potrebbe spiegare l'aumentata incidenza di malattie cardiovascolari, anche in soggetti in età rela-

tivamente giovane, per l'elevato consumo di grassi omega-6 da parte di tali popolazioni.

L'apolipoproteina A1 (APOA1) costituisce il maggiore componente proteico delle lipoproteine ad alta densità (HDL), il cosiddetto colesterolo buono. I soggetti con un certo tipo di polimorfismo del gene di Apo-A1 hanno un ottimo aumento del colesterolo HDL con una dieta ricca di acidi grassi polinsaturi omega-3. Tale variante però si associa anche ad aumentato rischio di demenza, per la quale non vi sono ancora adeguati consigli terapeutici⁶⁵.

Il polimorfismo del gene APOA5 favorisce l'aumento dell'obesità e dell'indice di massa corporea (IMC) mentre l'APOA5-1131C, ha un minore rischio di obesità: in entrambi un apporto dietetico adeguato è determinante⁶⁶.

Il gene APOE, è situato sul cromosoma 19 e codifica l'apolipoproteina E (APOE), una proteina plasmatica coinvolta nel trasporto del colesterolo. Alcuni portatori di variazioni genetiche del gene apolipoproteina E (Apo-E) se assumono alimenti ricchi di grassi, se fumano, o hanno un IMC elevato sono predisposti alle malattie cardio-vascolari. Sono però le persone che reagiscono meglio ad un'alimentazione con pochi grassi e colesterolo, per cui, seguendo una dieta, quando l'IMC scende sotto a 30, si possono avere ottimi risultati nel ridurre il rischio di malattia^{66,67}.

I soggetti con il polimorfismo Apo-E4 del gene Apo-E presentano colesterolo elevato ed un aumentato rischio di malattie cardiache, ma hanno una eccellente riduzione del colesterolo seguendo una dieta povera di grassi saturi e colesterolo^{66,67}.

La somministrazione di vitamina D si associa ad una minore incidenza di diabete di tipo-1 nell'infanzia, ed ha un recettore (VDR) che fa da scudo anti-cancro svolgendo un'azione anti-tumorale su tumori del seno, stomaco, polmone, colon-retto, ovaia, prostata, linfomi di Hodgkin's e non-Hodgkin, e tumori della pelle, melanoma escluso⁶⁸. Tutto ciò sarebbe determinato dalla capacità della vitamina D, attraverso meccanismi che potrebbero essere chiariti dalla nutrigenomica, di ridurre la proliferazione, la differenziazione di cellule neoplastiche e l'angiogenesi⁶⁹⁻⁷⁴. Vitamina D e calcio riducono la pressione arteriosa nelle donne anziane facendo supporre anche in questo caso un meccanismo nutrigenomico⁷⁴.

La vitamina D è anche coinvolta a livello immunitario, nella immuno-modulazione, promuove la differenziazione dei monociti ed inibisce la proliferazione dei linfociti attraverso l'incremento di citochine come IL-2, l'IL12 e l'interferon γ . Un polimorfismo del gene della vitamina D predispone, nell'adulto, ad un alterato metabolismo del calcio nelle ossa con conseguente osteoporosi.

Secondo alcuni, i lipidi assunti con i pasti sono assorbiti dalle cellule della mucosa dove attivano dei recettori, o sensori nucleari, che si agganciano direttamente al DNA per accendere o spegnere la funzione di determinati geni. Alcuni tipi di grassi nel cibo possono alterare, a livello dei geni, le cellule della mucosa intestinale, ne aumentano la proliferazione e alla

fine possono promuovere un cancro. Non lo inducono per cui non sono cancerogeni, ma lo possono promuovere.

Nelle nostre cellule ci sono anche “geni oncogeni” capaci quindi di trasformare una cellula sana in tumorale, e “geni onco-soppressori”, capaci di sopprimere la nascita di tali cellule. Recentemente alcuni ricercatori hanno dimostrato che sostanze contenute nei broccoli, cavoli, cavolfiori e nella soia potenziano l'attività di due geni oncosoppressori, noti con la sigla di BRCA1 e BRCA2. L'introduzione, fin dalla prima infanzia, di tali alimenti previene, a lungo termine, l'insorgenza di cancro al seno, all'ovaio o alla prostata confermando l'importante ruolo nutrigenomico della dieta^{75,76}. Anche gli antociani, e i licopeni, rappresentano uno “scudo” contro alcune neoplasie mentre il curry previene l'insorgenza di Alzheimer, il vino rosso previene l'insorgenza del diabete di tipo 2, e il tè verde l'invecchiamento (sembra però solo per alcune popolazioni)^{77,78}.

Un effetto dannoso sarebbe invece svolto dal dolcificante, noto come HFCS (High Fructose Corn Syrup), sciroppo ottenuto industrialmente dal mais, con alto contenuto di fruttosio (circa il 50%) e di glucosio (l'altro 50%) e responsabile del buon sapore di molte bibite del commercio. L'HFCS di produzione chimica, viene assorbito immediatamente ed ha un'azione inibitoria nei confronti del recettore nucleare PPAR-alfa (Recettore Attivato dai Proliferatori dei Perossisomi), responsabile dell'informazione genetica relativa all'ossidazione, cioè alla degradazione metabolica degli acidi grassi, e alla sensibilità all'insulina. Verrebbe così alterata la capacità del fegato a metabolizzare il fruttosio a fini energetici, favorendo la sua trasformazione in grasso di deposito. Per tale motivo viene indicato come il principale responsabile dell'epidemia di obesità e di diabete tipo 2 che si sta diffondendo negli USA.

Secondo l'American Institute for Cancer Research (AICR), oltre il 30% dei tumori è direttamente riconducibile all'alimentazione, intesa sia in termini quantitativi, eccesso calorico associato ad una scarsa attività fisica, che qualitativi, eccessivo consumo di zuccheri (dolci e gelati), di proteine animali (carne, uova, latte e derivati del latte), grassi animali e vegetali (saturi, insaturi e trans). Ciò significa che una larga percentuale dei tumori potrebbe essere prevenuta semplicemente con una dieta corretta ed una scelta mirata e ragionata degli alimenti che deve iniziare dalle prime epoche della vita con il latte materno (Tab. 3).

Tutto ciò perché alcuni geni legati all'esordio o al grado di severità di una patologia, vengono regolati, cioè devono essere “accesi” da vari alimenti. Un costante squilibrio quantitativo o qualitativo, in eccesso o in difetto, può pertanto favorire, dopo anni di apparente latenza, la comparsa della malattia.

La salute quindi non dipende solo dal corredo genetico ma anche dall'influenza dell'alimentazione che può risultare determinante. Attraverso il cibo è possibile orientare l'organismo verso un migliore stato di salute, incrementando le proprie prestazioni fisiche, come nel caso degli atleti, ma anche

Tabella 3

LINEE GUIDE DIETETICHE 2006
DELL'AMERICAN HEART ASSOCIATION

1. Seguire una dieta ricca in frutta e verdure
2. Scegliere frumento integrale, alimenti ricchi di fibre
3. Mangiare pesce, soprattutto olio di pesce, almeno 2 volte la settimana
4. Minimizzare l'introito di cibi e bevande con zuccheri aggiunti
5. Scegliere e preparare alimenti con poco o niente sale: usare le spezie
6. Consumare l'alcool soltanto con moderazione
7. Limitare l'apporto di grassi saturi al 7% dell'energia, grassi trans all'1%, e colesterolo a < 300 mg/die
8. Ridurre il consumo di carne, latticini e alimenti commerciali cotti e fritti, quali crackers, patate fritte, biscotti
9. Ridurre il consumo di dolci e pane
10. Mantenere un peso corporeo ottimale

Da: Linee Guide Dietetiche dell'AHA 2006 (USA) (modificata)

intellettive, come negli studenti durante la preparazione degli esami. Per gli atleti l'alimentazione è uno degli strumenti fondamentali nella gestione della fase di preparazione e nello svolgimento di un evento sportivo per ottimizzare la prestazione, nel rispetto assoluto della fisiologia dell'organismo e della correttezza sportiva.

Considerazioni conclusive

Fino a non molti anni fa la ricerca in abito nutrizionale è stata rivolta agli aspetti carenziali, soprattutto deficit di calorie, proteine e vitamine, che condizionavano lo stato di salute di molti soggetti in età evolutiva e adulti⁷⁹.

Il completamento, avvenuto alcuni anni fa, della mappa genetica dell'uomo, sta rivoluzionando tutta la medicina ed in particolare la scienza dell'alimentazione. È infatti emerso che nel DNA del genoma umano esistono circa 25.000 geni, che gli uomini hanno un DNA identico per oltre il 99.9% mentre la restante porzione presenta minuscole variazioni di singoli nucleotidi, i Single Nucleotide Polymorphism (SNP), e che i nostri geni sono quasi gli stessi di quelli dello scimpanzè, in quanto, nonostante le differenze tra le due specie siano enormi, differiscono solo per l'1%. È pertanto chiaro che la composizione dei geni, molto verosimilmente, non è così determinante come si potrebbe pensare, mentre è fondamentale se, come e quando vengono attivati o “accesi”, dai primi momenti della vita: in ambito nutrizionale il primo latte, le prime pappe e gli alimenti successivi, possono essere in grado di contribuire a definire le caratteristiche del nostro organismo: comportamento, benessere, patologie ecc. Le differenze nei meccanismi di accensione e spegnimento di questi geni comuni potrebbero spiegare, almeno in parte, le evidenti differenze esistenti fra le singole persone e tra noi e gli scimpanzè^{58,59}.

Negli uomini i polimorfismi di singoli nucleotidi, che sarebbero circa 3.000.000 nel patrimonio genetico di una persona, sono un po' come le nostre “impronte digitali”. Concorrono a

dar luogo ad una vastissima variabilità fra popolazioni ed individui, alle differenze più o meno visibili, determinando profonde differenze nell'espressione del nostro DNA, modificando, ad esempio, la risposta ad un farmaco, la sensibilità o il manifestarsi di una malattia, rallentando o accelerando il processo di invecchiamento, regolando la risposta del nostro corpo agli stress fisici o ai vari alimenti.

Dopo la decifrazione del genoma, con l'avvento della scienza "omica" (dal suffisso greco "ome" cioè "completo, tutto" e pertanto analisi globale), è emerso che una gran parte dei geni sembra funzionare in relazione al cibo ingerito per cui fin dalla prima infanzia, ogni nutriente si inserisce nei sistemi enzimatici, ormonali e nell'espressione o "accensione" di segmenti di DNA. Partecipa così attivamente ai programmi metabolici dell'organismo e contribuisce al suo equilibrio^{58,60,80,81}. Un individuo nell'arco della vita ingerisce circa 200 tonnellate di cibo, fattore dell'ambiente esterno di notevole importanza nell'instaurare, mantenere o danneggiare il corretto funzionamento dell'organismo e del nostro patrimonio genetico e quindi nel prevenire o determinare eventuali possibili patologie.

La probabilità che l'incontro nutrienti-DNA si risolva a nostro favore o sfavore, dipende dal nostro profilo genico e dal polimorfismo dei singoli nucleotidi. Risulta pertanto evidente che, in modo impensabile fino a pochi anni fa, si profili la possibilità di individuare un'alimentazione con micro e macronutrienti "ideali" in grado di modulare e mettere in atto, in base all'assetto genico del singolo individuo, la strategia migliore per ritardare gli acciacchi della vecchiaia, prevenire varie condizioni patologiche, importanti malattie croniche e alcune neoplasie^{80,81}.

Tutti sanno che certe persone possono fumare e vivere bene e a lungo mentre altre vanno incontro a gravi patologie, oppure mangiare molto e non ingrassare o mangiare poco ed ingrassare. Jim Fixx aveva smesso di fumare e aveva iniziato a correre all'età di 35 anni. Dieci anni dopo, nel 1977, aveva scritto un best seller sullo jogging lanciando la "fitness revolution" in America. Nel 1984 all'età di 52 anni è morto per un attacco cardiaco mentre correva lungo una strada alberata nel Vermont. L'autopsia aveva rivelato un blocco aterosclerotico delle sue coronarie. A quel tempo non erano disponibili degli screening genetici, ma, in considerazione dello stato delle sue coronarie doveva essere geneticamente predisposto a sviluppare aterosclerosi ed incidenti vascolari. Winston Churchill era soprappeso, beveva whisky e fumava il sigaro ma ha sempre goduto di buona salute e ha mantenuto una vita attiva fino alla morte nel 1965, circa due mesi dopo aver compiuto 90 anni. Indubbiamente aveva dei geni e degli SNP protettivi che gli hanno permesso, nonostante il suo stile di vita, di vivere una vita lunga e sana ma che forse, con qualche accortezza, avrebbe potuto essere ancora più lunga^{58,60}.

Da quanto sopra, appare evidente che sarebbe importante sapere in anticipo quale sarà il destino delle singole persone.

Se lo si sapesse, si potrebbe frequentemente svolgere un'azione di informazione e di prevenzione sulle singole persone per cercare di evitare i possibili futuri problemi di salute.

La nutrigenomica, scienza che studia come, quando e perché "i nutrienti" interagiscono con "l'organismo nel suo insieme", cerca di chiarire tali meccanismi a livello molecolare grazie alla Proteomica, che identifica e caratterizza le proteine che possono essere sintetizzate nel corso dell'espressione di ogni gene, le loro funzioni ed interazioni, alla Metabolomica che identifica e caratterizza l'insieme dei 'metaboliti' e delle loro interazioni fornendo un'istantanea degli aspetti fisiologici e patologici, alla Trascrittomica che identifica e caratterizza il potenziale di espressione dei vari RNA che si possono formare nel corso del processo di splicing degli esoni che sono i fondamentali componenti dei geni. La regolazione del processo di splicing è di fondamentale importanza per la corretta espressione dei geni. Il tutto in una cellula, in un organismo o in un sistema biologico, in ogni istante del proprio ciclo vitale^{58,60,80-81}.

Il progresso in tali conoscenze ha favorito la realizzazione di test genetici, già comparsi negli Stati Uniti, che, quando adeguatamente perfezionati e validati, permetteranno, con poche gocce di sangue, di evidenziare quei "polimorfismi genetici" favorevoli a gravi patologie evitabili con una corretta alimentazione. La dieta ottimale pertanto non sarà più lasciata all'iniziativa dei singoli medici ed alla loro capacità di districarsi in una infinità di studi ed articoli scientifici, ma verrà ritagliata su misura, a partire dalla prima infanzia, in base ai geni e ai SNP di ogni singolo individuo.

Con la nutrigenomica, il concetto della dieta basata sulle calorie sta cedendo il passo ad una visione più ampia dove si sceglieranno i cibi più idonei alla salute passando dal classico approccio in cui venivano proibiti i cibi che fanno male, ad un approccio innovativo dove si consiglieranno i cibi che fanno bene in funzione sempre dei geni del singolo soggetto, dieta che potrà cambiare con il nostro invecchiamento e/o a seconda dell'evoluzione clinico-patologica del nostro organismo. Dato che ogni dieta, per ridurre l'espressione di geni dannosi e prevenire o curare meglio molte condizioni patologiche, verrà studiata in base al genoma del soggetto e alle sue condizioni di salute, non esisterà una alimentazione ottimale per tutti in quanto la dieta che dà benefici eccezionali in alcuni spesso non produce alcun effetto o è dannosa per altri.

Un tale concetto richiama alla mente le antiche medicine tradizionali, quella cinese e indiana. Queste da millenni sostengono che non esiste un'alimentazione sana in assoluto per tutti ma che ci sono alimenti giusti a seconda degli organismi. Anche da Ippocrate (460-377) e successivamente da Tito Lucrezio, Galeno (131-201 d.C.) ed altri, vengono delle affermazioni eloquenti in tal senso. A quel tempo si sosteneva che "gli alimenti sono in grado di influenzare il calore dell'organismo e la genesi delle malattie": tutto dipende dai quattro

principali assetti costitutivi o temperamenti (sanguigno, flegmatico, malinconico, bilioso)^{79,82}. In epoca più recente nel Settecento, secolo dei Lumi, l'antica teoria medica dei cosiddetti "temperamenti" viene confermata da Denis Diderot (1713-1784), portabandiera del metodo scientifico dell'osservazione e del confronto. Nella sua celebre *Encyclopédie* scrive: "Se certi alimenti molto sani sono, per la ragione di nutrire troppo, alimenti pericolosi per un soggetto, ogni alimento in generale può avere delle qualità favorevoli o dannose alla salute di una persona.

Sarebbe molto difficile spiegare come questo avviene, non essendo ancora ben conosciuto ciò che viene chiamato 'temperamento' (che oggi potremmo definire polimorfismo genetico), e non essendo abbastanza spiegato ciò che costituisce la natura di questo o quell'alimento, né per conseguenza il rapporto che ci può essere fra i vari alimenti e i singoli temperamenti". A conferma di ciò affermava inoltre "ci sono individui che non bevono mai vino, e stanno benissimo; altri che invece ne bevono perfino in eccesso, e non stanno peggio dei primi".

Ciò che era stato ampiamente anticipato con il termine "temperamento" sia pure senza una spiegazione scientifica ora si incomincia ad evidenziare in base al profilo genetico e, vi sono fondati motivi per ritenere che a tutto ciò forse sarà possibile dare una risposta con adeguati test genetici che dovranno però essere interpretati da medici esperti, unitamente agli esami convenzionali, evitando il "fai da te" che potrebbe rivelarsi estremamente dannoso^{58,81}.

Gli enormi vantaggi economici che possono derivare alle ditte produttrici dalla realizzazione e commercializzazione di test diagnostici attendibili per il singolo individuo sono tali che, molto verosimilmente fra qualche anno saranno pronti almeno quelli per il diabete, per l'obesità e per il rischio infiammatorio ma, il vero boom, si avrà, secondo alcuni, fra una decina d'anni. Questo però non permetterà di dimenticare i fondamenti dell'educazione alimentare dato che scoprirsi geneticamente protetti, ad esempio dall'effetto dei grassi, non autorizzerà mai ad assumerne in eccesso perché questo potrebbe dal luogo ad un'alterazione della loro fisiologica attività.

Le nuove conoscenze hanno così introdotto, nella "Medicina Preventiva", una nuova dimensione "Predittiva", quella "Molecolare" che, basandosi sulle informazioni ricavabili dalla costituzione genetica di un individuo, prevede una stima del rischio favorente lo sviluppo di determinate patologie durante il corso della vita già nella prima infanzia^{59,60}.

Questo porterà a:

- elaborare diete personalizzate per qualità e quantità, di macronutrienti, carboidrati, grassi e proteine in base al metabolismo dei singoli soggetti in età evolutiva ed adulta;
- stabilire, sempre in base al profilo genetico del soggetto, il consumo di alcolici, possibilmente vino rosso genuino che possiede più sostanze anti-ossidanti, e di sale da cucina;

- preferire il tè alle comuni bevande del commercio, ricordando che le bevande commerciali non sono ipocaloriche;
- stabilire fra la verdura e frutta fresca, che dovranno essere assunte in maniera sempre abbondante, quali possono essere più utili all'organismo;
- iniziare, quando possibile, i pasti principali con la verdura cruda, perché le fibre alimentari presenti nei vegetali si legano con le sostanze potenzialmente cancerogene presenti negli altri alimenti eliminandole con le feci;
- creare un numero sempre maggiore di alimenti e bevande funzionali cioè "arricchiti" di integratori ed estratti vegetali, sostanze benefiche per la salute, i cosiddetti "nutriceutici";
- concepire una nuova generazione di prodotti alimentari che consisteranno in combinazioni innovative di composti, da consumare come cibo o da assumere come integratori.

Tutto questo non significa che la dieta basata sul patrimonio genetico di ogni singolo individuo sostituirà le nostre attuali abitudini alimentari tradizionali spazzando via la "dieta mediterranea". Nell'ottica della nutrigenomica gli specialisti in scienza dell'alimentazione diventeranno anche un po' genetisti, determinando l'ennesima evoluzione della dietologia, mentre la nostra gastronomia, arte che ci porta a mangiare piacevolmente, frutto non di un casuale arrangiamento dei cibi ma dell'intelligenza riflessiva e speculativa dell'uomo, tenendo presente il nostro assetto genetico, e la tradizionale dieta mediterranea, contribuirà alla nostra salute. Continueremo così a godere del profumo e del sapore dei nostri pomodori, cipolle, aglio, zucchine, peperoni, e meloni, pesche, albicocche, arance, mele, pere, vino, olio d'oliva ecc. con alcune preferenze in base al nostro profilo genetico.

L'evoluzione dell'uomo nel lungo percorso verso la civiltà, ci ha portato a godere del cibo e a considerare il mangiare non solo un momento per provvedere al bisogno nutrizionale ma anche un mezzo per mantenere lo stato di benessere e un atto che allietta e nobilita spiritualmente l'essere umano.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Montanari M. *Alimentazione contadina nell'Alto Medioevo*. Napoli 1979.
- ² Montanari M. *Alimentazione e cultura nel Medioevo*. Roma-Bari 1988.
- ³ Cardini F. *Alimentazione e storia. Atti: Gli archivi per la storia dell'alimentazione. Archivi di stato*. Ministero Beni Culturali e Ambientali 1995: 25-39.
- ⁴ Marinelli P. *Forum: Agricoltura e qualità della vita*. Firenze 16 ottobre 2000.

- ⁵ Burr GO, Burr MM.
A new deficiency disease produced by the rigid exclusion of fat from the diet.
J Biol Chem 1929; 82: 345-367.
- ⁶ Caramia G, Nobilini A.
Il ruolo degli acidi grassi essenziali in età pediatrica.
Fano Pediatrica 1990: 49-55.
- ⁷ Caramia G.
Gli acidi grassi essenziali in neonatologia e pediatria.
Progress Nutritoon 1999; 3-4: 49-58.
- ⁸ Warthon B.
Food for the brain.
Atti VIII° Congr Intern Bambino Progetto Salute. Ancona-Portonovo 1991: 44-51.
- ⁹ Cocchi M, Noble R.
Ruolo del DHA nello sviluppo embrionale.
Nutrizione 1992; 15: 23.
- ¹⁰ Moore SA.
Cerebral endothelium and astrocytes co-operate in supplying docosahexaenoic acid to neurones.
Adv Exp Med Biol 1993; 331: 229-233.
- ¹¹ Cocchi M.
The significance of n-3 fatty acids in foetal/neonatal development and some alternative sources.
Proceedings Nutrition Soc 1993; 52: 224-229.
- ¹² Agostoni C, Trojan S, Bellù R, Riva E.
Neurodevelopmental quotient of healthy term infants and feeding practice: the role of long-chain polyunsaturated fatty acids.
Pediatr Res 1995; 38: 262-266.
- ¹³ Cocchi M.
Acidi grassi polinsaturi, cervello e membrana.
Atti XIV° Congr Intern Bambino: Progetto Salute. Ancona-Portonovo 1997; 161-166.
- ¹⁴ Cocchi M.
Cervello, retina e fertilità.
Il Segnale Ed 1998.
- ¹⁵ Carlson SE.
The role of omega 3 and omega 6 fatty acids in development and general Health.
Atti XVI° Congr Intern Bambino: Progetto Salute. Ancona-Portonovo 1999: 286-291.
- ¹⁶ Puri BK.
Attention-deficit hyperactivity disorder: a natural way to treat ADHD.
Hammersmith Press London 2005.
- ¹⁷ Cocchi M, Tonello L, Cappello G, Nabacino L, et al.
Biochemical markers in major depression as interface between neuronal network and Artificial Neural Network (ANN).
J Biol Res 2006; 81: 77-81.
- ¹⁸ Cocchi M, Tonello L.
Biological, biochemical and matematical consideration about the use of an Atrificial Neural Network (ANN) for the study of the connection between platelet fatty acids and major depression. Technical report.
J Biol Res 2006; 81: 82-87.
- ¹⁹ Hibbeln JR, Davis JM, Steer C, Emmett P, et al.
Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childbood (ALSPAC study): an observational cohort study.
Lancet 2007; 369:578-585.
- ²⁰ Lucas A.
Early diet and later outcome in premature babies.
Atti X° Congr Intern Bambino Progetto Salute. Ancona-Portonovo 1993; 44-51.
- ²¹ Crawford MA, Golfetto I, Ghebremeskel K, Min Y, et al.
The potential role for arachidonic and docosahexaenoic acids in protection against some central nervous system injuries in preterm infants.
Lipids 2003; 38: 303-315.
- ²² Sioen IA, Pynaert I, Matthys C, De Backer G, et al.
Dietary intakes and food sources of fatty acids for Belgian women, focused on n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids.
Lipids 2006; 41: 415-422.
- ²³ Innis SM.
Polyunsaturated fatty acids in human milk: an essential role in infant development.
Adv Exp Med Biol 2004; 554: 27-43.
- ²⁴ Serhan CN, Savill J.
Resolution of inflammation: the beginning programs the end.
Nat Immunol 2005; 12: 1191-1197.
- ²⁵ Serhan CN, Gotlinger K, Hong S, Lu Y, et al.
Anti-inflammatory actions of neuroprotectin D1/protectin D1 and its natural stereoisomers: assignments of dihydroxy-containing docosatrienes.
J Immunol. 2006; 176: 1848-1859.
- ²⁶ Chiang N, Serhan CN.
Cell-cell interaction in the transcellular biosynthesis of novel omega-3-derived lipid mediators.
Methods Mol Biol 2006; 341: 227-250.
- ²⁷ Simopoulos AP.
Evolutionary aspects of diet, the omega-6/omega-3 ratio and genetic variation: nutritional implications for chronic diseases.
Biomed Pharmacother 2006; 60: 502-507.
- ²⁸ Caramia G, Fanos V.
Mediatori lipidici, infezioni e infiammazioni: evoluzione delle conoscenze e prospettive terapeutiche.
Giorn Ital Mal Infet Ped 2007 (in stampa).
- ²⁹ Ge Y, Chen Z, Kang ZB, Cluette-Brown J, et al.
Effects of adenoviral gene transfer of C. elegans n-3 fatty acid desaturase on the lipid profile and growth of human breast cancer cells.
Anticancer Res 2002; 22: 537-543.
- ³⁰ Leitzmann MF, Stampfer MJ, Michaud DS, Augustsson K, et al.
Dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids and the risk of prostate cancer.
Am J Clin Nutr 2004; 80: 204-216.
- ³¹ Kelavkar UP, Hutzley J, Dhir R, Kim P, et al.
Prostate tumor growth and recurrence can be modulated by the omega-6:omega-3 ratio in diet: athymic mouse xenograft model simulating radical prostatectomy.
Neoplasia 2006; 8: 112-124.
- ³² Xia SH, Wang J, Kang JX.
Decreased n-6/n-3 fatty acid ratio reduces the invasive potential of human lung cancer cells by down regulation of cell adhesion/invasion-related genes.
Carcinogenesis 2005; 26: 779-784.

- ³³ Bang HO, Dyerberg J.
Plasma lipids and lipoproteins in Greenlandic west coast Eskimos.
Acta Med Scand 1972; 192: 85-91.
- ³⁴ Kagawa Y, Nishizawa M, Miyatake T, Yamamoto T, et al.
Eicosapolyenoic acids of serum lipids of Japanese Islander with low incidence of cardiovascular diseases.
J Nutr Sci Vitaminol 1982; 28: 441-445.
- ³⁵ Caramia G, Frega N, Mozzon M, Malavolta M, et al.
Aspetti nutrizionali e condizioni clinico-patologiche. Attualità e possibilità terapeutiche.
Atti XVIII° Congr Intern Bambino: Progetto Salute 2001: 278-297.
- ³⁶ Simopoulos AP.
Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases.
J Amer College Nutr 2002; 21: 495-505.
- ³⁷ Khor GL.
Dietary fat quality: a nutritional epidemiologist's view.
Asia Pac J Clin Nutr 2004; 13S:S22.
- ³⁸ Mori TA, Beilin LJ.
Omega-3 fatty acids and inflammation.
Curr Atheroscler Rep 2004; 6: 461-467.
- ³⁹ Ferrucci L, Cherubini A, Bandinelli S, Bartali B, et al.
Relationship of plasma polyunsaturated fatty acids to circulating inflammatory markers.
J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 439-446.
- ⁴⁰ Young G, Conquer J.
Omega-3 fatty acids and neuropsychiatric disorders.
Reprod Nutr Dev 2005; 45: 1-28.
- ⁴¹ Engler MM, Engler MB, Malloy M, Chiu E, et al.
Docosahexaenoic acid restores endothelial function in children with hyperlipidemia: results from the EARLY study.
Int J Clin Pharmacol Ther 2004; 42: 672-679.
- ⁴² Egert S, Somoza V, Kannenberg F, Fobker M, et al.
Influence of three rapeseed oil-rich diets, fortified with alpha-linolenic acid, eicosapentaenoic acid or docosahexaenoic acid on the composition and oxidizability of low-density lipoproteins: results of a controlled study in healthy volunteers.
Eur J Clin Nutr 2007; 61: 314-325.
- ⁴³ Barker ED.
Fetal and infant origin of adult disease.
The Medical Research Council Environmental Epidemiology Unit, University of Southampton. DJP, BMJ, London 1992.
- ⁴⁴ Lucas A.
Long-term programming effects of early nutrition: implication for the preterm infant.
J Perinatol 2005; 25: 2-6.
- ⁴⁵ Carta M, Corsello G.
Fattori fetali di aterosclerosi.
Riv It Med Perin 2007; 9: 6-10.
- ⁴⁶ Arduini D, Di Giovanni A.
Origine fetale di alcune malattie dell'adulto. Ipotesi e controversie.
Riv It Med Perin 2007; 9: 16-20.
- ⁴⁷ Caramia G.
Gli acidi grassi omega-3 ed omega-6: supplementazione indispensabile?
Atti 24° Incontro Ped Ostia Lido-Roma 15-17 marzo 2007: 1-16.
- ⁴⁸ Sublette ME, Hibbeln JR, Galfalvy H, Oquendo MA, et al.
Omega-3 polyunsaturated essential fatty acid status as a predictor of future suicide risk.
Am J Psychiatry 2006; 163: 1100-1102.
- ⁴⁹ Caramia G, Cocchi M, Frega N.
Recenti progressi in nutrizione.
Progress Nutrition 2000; 2: 25-40.
- ⁵⁰ Mukherjee PK, Marcheselli VL, Serhan CN, Bazan NG.
Neuroprotectin D1: a docosahexaenoic acid-derived docosatriene protects human retinal pigment epithelial cells from oxidative stress.
Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101: 8491-8496.
- ⁵¹ Fleith M, Clandinin MT.
Dietary PUEA for preterm and term infants: review of clinical studies.
Crit Rev Food Sci Nutr 2005; 45: 205-229.
- ⁵² Groh-Wargo S, Jacobs J, Auestad N, O'Connor DL, et al.
Body composition in preterm infants who are fed long-chain polyunsaturated fatty acids: a prospective, randomized, controlled trial.
Pediatr Re. 2005; 57: 712-718.
- ⁵³ Simopoulos AP.
Omega-3 fatty acids and antioxidants in edible wild plants.
Biol Res 2004; 37: 263-277.
- ⁵⁴ Oh R.
Practical applications of fish oil (Omega-3 fatty acids) in primary care.
J Am Board Fam Pract 2005; 18: 28-36.
- ⁵⁵ Caramia G.
Gli acidi grassi essenziali omega-3 ed omega-6: dalla loro scoperta alle prospettive terapeutiche.
Atti 6° Conv Naz "Acidi grassi Omega-3, CLA e Antiossidanti", Ancona 21-23 giugno 2007. Progress in Nutr 2007; 9: 105-107.
- ⁵⁶ Caramia G.
Omega-3: dall'olio di fegato di merluzzo alla nutrigenomica.
Atti 6° Conv Naz "Acidi grassi Omega-3, CLA e Antiossidanti", Ancona 21-23 giugno 2007. Progress in Nutr 2007; 9: 160-161.
- ⁵⁷ Gillies PJ.
Nutrigenomics: the Rubicon of molecular nutrition.
J Am Diet Assoc 2003; 103: S50-S55.
- ⁵⁸ Ferguson LR.
Nutrigenomics: integrating genomic approaches into nutrition research.
Mol Diagn Ther 2006; 10: 101-108.
- ⁵⁹ Mariman EC.
Nutrigenomics and nutrigenetics: the 'omics' revolution in nutritional science.
Biotechnol Appl Biochem 2006; 44: 119-128.
- ⁶⁰ Marti A, Moreno-Aliaga MJ, Zulet A, Martínez JA.
Advances in molecular nutrition: nutrigenomics and/or nutrigenetics.
Nutr Hosp 2005; 20: 157-164.
- ⁶¹ Ghosh D, Skinner MA, Laing WA.
Pharmacogenomics and nutrigenomics: synergies and differences.
Eur J Clin Nutr 2007; 61: 567-574.
- ⁶² Kaput J, Perlina A, Hatipoglu B, Bartholomew A, et al.
Nutrigenomics: concepts and applications to pharmacogenomics and clinical medicine.
Pharmacogenomics 2007; 8: 369-390.

- ⁶³ Caramia G.
Iperomocisteinemia in età evolutiva e aspetti nutraceutici dei folati.
Atti XXI Congr Intern Bambino: Progetto Salute. Ancona 24-26 giugno 2004: 21-33.
- ⁶⁴ Caramia G, Belardinelli R.
Iperomocisteinemia in età evolutiva e aspetti nutrizionali dei folati: un fattore di rischio cardiovascolare precoce.
Monaldi Arch Chest Dis 2006; 66: 275-285.
- ⁶⁵ Kaput J, Ordovas JM, Ferguson L, van Ommen B, et al.
The case for strategic international alliances to harness nutritional genomics for public and personal health.
Br J Nutr 2005; 94: 623-632.
- ⁶⁶ Corella D, Lai CQ, Demissie S, Cupples LA, et al.
APOA5 gene variation modulates the effects of dietary fat intake on body mass index and obesity risk in the Framingham Heart Study.
J Mol Med 2007; 85: 119-128.
- ⁶⁷ Anil E.
The impact of EPA and DHA on blood lipids and lipoprotein metabolism: influence of apoE genotype.
Proc Nutr Soc 2007; 66: 60-68.
- ⁶⁸ Stene LC, Joner G.
Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study.
Am J Clin Nutr 2003; 78: 1128-1134.
- ⁶⁹ Grant WB, Garland CF, Gorham ED.
An estimate of cancer mortality rate reductions in Europe and the US with 1,000 IU of oral vitamin D per day.
Recent Results Cancer Res 2007; 174: 225-234.
- ⁷⁰ Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, et al.
Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis.
Am J Prev Med 2007; 32: 210-216.
- ⁷¹ Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Grant WB, et al.
Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis.
J Steroid Biochem Mol Biol 2007; 103: 708-711.
- ⁷² Spina CS, Ton L, Yao M, Maehr H, et al.
Selective vitamin D receptor modulators and their effects on colorectal tumor growth.
J Steroid Biochem Mol Biol 2007; 103: 757-762.
- ⁷³ Knight JA, Lesosky M, Barnett H, Raboud JM, et al.
Vitamin D and reduced risk of breast cancer: a population-based case-control study.
Cancer Epidem Biomarkers Prev 2007; 16: 422-429.
- ⁷⁴ Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, et al.
Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women.
J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 1633-1637.
- ⁷⁵ Davis CD, Ross SA.
Dietary components impact histone modifications and cancer risk.
Nutr Rev 2007; 65: 88-94.
- ⁷⁶ Awadelkarim KD, Aceto G, Veschi S, Elhaj A, et al.
BRCA1 and BRCA2 status in a Central Sudanese series of breast cancer patients: interactions with genetic, ethnic and reproductive factors.
Breast Cancer Res Treat 2007; 102: 189-199.
- ⁷⁷ Scapagnini G, Colombrita C, Amadio M, D'Agata V, et al.
Curcumin activates defensive genes and protects neurons against oxidative stress.
Antioxid Redox Signal 2006; 8: 395-403.
- ⁷⁸ Kaput J, Noble J, Hatipoglu B, Kohrs K, et al.
Application of nutrigenomic concepts to Type 2 diabetes mellitus.
Nutr Metab Cardiovasc Di. 2007; 17: 89-103.
- ⁷⁹ Mazzini I.
Alimentazione e medicina nel mondo antico.
Da: Storia dell'alimentazione. Ed Laterza 1997: 191-200.
- ⁸⁰ Davis CD, Hord NG.
Nutritional "omics" technologies for elucidating the role(s) of bioactive food components in colon cancer prevention.
J Nutr 2005; 135: 2694-2697.
- ⁸¹ Afman L, Muller M.
Nutrigenomics: from molecular nutrition to prevention of disease.
J Am Diet Assoc 2006; 106: 569-576.
- ⁸² Mazzini I.
La medicina dei Greci e dei Romani. Letteratura, lingua, scienza.
Roma 1997; 13: 117-129.