

SAGGIO GRATUITO
FUORI CAMPO APPLICAZIONE IVA

Volume 32, Numero 3-4
Maggio/Agosto 2010
N. 178
ISSN 0391-5387

LA PEDIATRIA MEDICA E CHIRURGICA

Medical and Surgical Pediatrics

SPECIAL ISSUE



associazione
ricercatori
nutrizione
alimenti

NUTRIZIONE E BIOLOGIA SPERIMENTALE
NELLA RICERCA UMANA ED ANIMALE



Convegno nazionale congiunto. 82° convegno SIBS - 4° convegno ARNA

SPEDIZIONE IN ABBONAMENTO POSTALE 45%
ART. 2 COMMA 20/b LEGGE 662/96 - P.T. VICENZA

TASSA RISCOSSA - TAXE PERÇUE - UFFICIO POSTALE VICENZA FERROVIA (ITALY)

LA PEDIATRIA MEDICA E CHIRURGICA

Volume 32, Numero 3-4, Maggio-Agosto 2010

Presentazione Nutrizione e biologia sperimentale nella ricerca umana e animale	<i>M. A. Dessì</i>	p. 111
Qualità alimentare e salute Quality of food and health	<i>M.A. Dessì, A. Atzeri</i>	p. 113
Olio extravergine d'oliva, acido oleico, patologia Coronarica e Depressiva. Ruolo di una rete neurale artificiale Extra virgin olive oil, oleic acid, coronary heart disease and depressive disorder. Role of an artificial neural net	<i>M. Cocchi, L. Tonello, J. R. Martínez Álvarez, G. Lercker, G. Caramia</i>	p. 116
La dieta in Italia oggi: alcuni risultati dell'ultima indagine nazionale INRAN-SCAI 2005-06. Current Italian diet: some results of the last Italian national food consumption survey INRAN-SCAI 2005-06.	<i>C. Cannella</i>	p. 122
Sicurezza alimentare e monitoraggio di filiera alimentare Food safety in the food chain	<i>S. Cosentino</i>	p. 128
Il latte caprino: un antico alimento per il futuro Goat milk: an ancient food for the future	<i>G. Pulina, A. Nudda, M. Mele</i>	p. 132
Impatto nutrizionale dei prodotti lattiero caseari nell'uomo: funzione della frazione lipidica Impact of dairy products on human nutrition: Role of the lipid fraction	<i>S. Pintus, P. Pintus, D. Pistis, B. Batetta, S. Accossu, S. Uda, G. Carta, E. Murru, L. Cordeddu, C. Vacca, A. Sirigu, E. Giordano, E. Ghiani, G. Vona, M. Mele, P. Secchiari, S. Banni</i>	p. 136
Biodiversità: aspetti generali Biodiversity: general topics	<i>D. Matassino, M. Occidente, C. Incoronato</i>	p. 139

Dagli alimenti alla nutrigenomica: attualità From food to nutrigenomic: state of art	G. Caramia	p.	145
Azione del H₂O₂ su mapk e Akt/PKB - effetto protettivo dell'idrossitiroso Modulation of H ₂ O ₂ on mapk and Akt/PKB - proctective effect of hydroxytyrosol	<i>A. Incani, M. Deiana, G. Corona, A. Atzeri, D. Loru, A. Rosa, M. P. Melis, J. P. E. Spencer, M. A. Dessì</i>	p.	161
Effetto protettivo di acilfloroglucinoli oligomerici del mirto nei confronti del colesterolo Protective effect of myrtle acylphloroglucinols against cholesterol	<i>M. P. Melis, A. Rosa, G. Appendino, M. Deiana, A. Atzeri, A. Incani, D. Loru e M. A. Dessì</i>	p.	166
Abitudini alimentari, longevità e salute in popolazioni dell'arco alpino Dietary habits, longevity and health status in communities of the western alps	<i>N. Salis, G. Graffi, E. Rabino Massa</i>	p.	172
Caratterizzazione e attività anti-listeria di <i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>lactis</i> isolati da prodotti lattiero-caseari sardi Characterization and anti-listeria activity of lactococcus lactis subsp. lactis isolated from artisanal dairy products	<i>M. B. Pisano, M. E. Fadda, M. Deplano, S. Cosentino</i>	p.	176
Dalla shelf-life alla qualità nutrizionale From shelf-life to the nutritional quality of food stuff	<i>C. Truzzi, C. Cremonesi, A. Brunello</i>	p.	180

Dagli alimenti alla nutrigenomica: attualità

From food to nutrigenomic: state of art

G. Caramia

Keywords: *Mediterranean diet, dietary changes, fetal programming, imprinting, caloric restriction, catch-up, DNA-methylation, nutrigenomics, virgin olive oil, green tea, mangosteen*

Riassunto

Nella lunga evoluzione del genere umano, dall'*Ardipithecus ramidus* omnivore vissuto 4 milioni e mezzo di anni fa, si è realizzata una discordanza fra il nostro antico corredo genetico e i continui cambiamenti nello stile di vita e nella dieta, che incominciati con l'introduzione e lo sviluppo dell'agricoltura e dell'allevamento degli animali 10.000 anni fa, sono giunti agli attuali comportamenti alimentari, associati a quelli culturali e lavorativi. Soprattutto l'elaborazione degli alimenti introdotte nel corso degli anni, hanno modificato dalle radici le caratteristiche nutrizionali della dieta dei nostri antichi progenitori. Le interazioni fra il nostro antico patrimonio genetico con le qualità nutrizionali di alimenti introdotti in questo periodo può spiegare molte delle malattie croniche dei paesi più sviluppati.

Del tutto recentemente la ricerca in ambito nutrizionale è evoluta dalle classiche indagini epidemiologiche alla biologia molecolare e alla genetica. E' così emersa la nutrigenomica come un nuovo campo di ricerca multidisciplinare in ambito nutrizionale che può fornire le strategie per studiare come i componenti della dieta interagiscono con i geni e i prodotti del loro metabolismo, per modificare il fenotipo e dal canto loro come i geni e i composti da loro derivati trasformano i vari componenti della dieta in sostanze nutritive e non e in composti bioattivi.

E' anche noto che variazioni genetiche individuali influenzano la capacità di tollerare certi alimenti da parte di alcuni gruppi limitati di soggetti favorendo la scelta di alcuni cibi per mantenere lo stato di salute mentre studi molecolari ed epidemiologici genetici indicano che uno squilibrio dietetico può alterare le interazioni gene nutriente favorendo lo sviluppo di malattie croniche. Tutto questo favorisce diete personalizzate per mantenere e/o migliorare lo stato di salute e prevenire le malattie in base al genoma del singolo individuo.

Le differenti risposte alla dieta non sono però determinate solo dai polimorfismi genetici ma anche dal "fetal programming", dall'età, dallo stile di vita, da variabili nutrizionali e fisiologiche precedenti, vista la complessità delle interazioni gene-dieta, dopo una decade di impegnative ricerche e discussioni il ricorso alle conoscenze di genomica per stabilire raccomandazioni dietetiche di base per la popolazione presenta qualche rischio.

Vi sono fondati motivi per ritenere che la collaborazione fra tutti i ricercatori nell'ambito della nutrigenomica, darà luogo a delle raccomandazioni dietetiche e ad interventi nutrizionali per migliorare la salute ed il benessere dei singoli e della collettività riducendo le disparità esistenti nei paesi sviluppati e in quelli in via di sviluppo.

Abstract

In the long evolution of human kind from *Ardipithecus ramidus*, the oldest putative human ancestor, there has been forming a discordance between our ancient genetically determined biology and the constant changes in our lifestyle and diet, which began with the introduction and the development of agriculture and animal breeding 10.000 years ago and which have come to the present nutritional behaviours, along with cultural and working conditions in developed countries. The elaboration of foods which have been introduced all over the years have profoundly altered the nutritional characteristics of our ancestors' diet. The interaction between our ancient genome with the nutritional qualities of recently introduced foods may explain many of the chronic diseases of developed countries. In recent years, nutrition research has moved from classical epidemiology studies to molecular biology and genetics. Following this trend, nutrigenomic has emerged as a new and multidisciplinary research field in nutritional science. Nutrigenomic may provide the strategies to study how components of the diet interact with genes, and their products, to alter phenotype and, conversely, how genes and their products metabolize these constituents into nutrients, antinutrients, and bioactive compounds. It is well-known that genetic variations affect food tolerances among human sub-populations thus encouraging the choices of certain foods to keep a healthy condition while molecular and genetic epidemiological studies indicate that dietary unbalance can

¹ Azienda Ospedaliera Specializzata Materno Infantile "G.Salesi" – Ancona

Indirizzo per la corrispondenza (Corresponding author):

Prof. Dr. G. Caramia MD

Azienda Ospedaliera Specializzata Materno-Infantile "G.Salesi", Ancona - ITALY

e.mail: caramiagm@libero.it

www.bambinoprogettosalute.it

alter gene-nutrient interactions thus increasing the risk of developing chronic diseases. All this give rise to the possibility of a personalized nutritional intake to maintain and improve optimal health and disease prevention on the basis of an individual's genome. Anyway, the different responses to a diet are not only determined by genetic polymorphism but also by fetal programming, age, lifestyle, previous nutritional and physiological variables and, knowing the complexity of gene-diet interactions, after a decade of active research and discussions, the use of genomic knowledge to decide population-based dietary recommendations is not without risk. Collaboration among nutrigenomic researchers and stakeholders, is expected to give dietary recommendations and nutritional interventions so to improve individual and global health and wellness reducing health disparities in developed and developing countries.

*Mi varrò delle prescrizioni dietetiche per giovare agli infermi
secondo la mia capacità e il mio giudizio,
ma mi asterrò dal far danno e ingiustizia.
Ippocrate (Coo, 460 a.C. – Larissa, 377 a.C.)*

Cibo e sue qualità: evoluzione nei secoli

La storia dell'uomo, delle sue radici e della sua evoluzione nel corso dei millenni, è la storia del cibo con il suo ambiente, la sua genesi, la sua natura, le sue trasformazioni, anche del suo abuso e della sua mancanza e delle ragioni di entrambi: di miti e istituzioni, di strutture organiche e sociali. Il cibo è il linguaggio di una società che oggi si esprime più evidente nella qualità dei singoli alimenti.

Infatti, da quando l'uomo è comparso sulla terra, o se si vuole da quando Adamo ha addentato la mela, primordiale alimento non di qualità, anzi decisamente dannoso, avvelenato in quanto 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 nella sua evoluzione nel corso 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 civile^{1,2}.

Anche la qualità del cibo, per i suoi aspetti salutistici, risale ai tempi più antichi e richiama alla mente le antiche medicine tradizionali, cinese con il famoso libro *Nei Ching* e indiana con il noto libro *Upanishad* dove si legge "dal cibo nascono tutte le creature che vivono di cibo Il cibo è a capo di tutto, la medicina universale" che risalgono a molto tempo prima di Cristo, vecchie di molti millenni, per le quali non esiste un'alimentazione sana in assoluto per tutti ma che ci sono alimenti giusti a seconda degli organismi e che abuso e mancanza sono ugualmente dannosi per cui, molti secoli dopo, un medico egiziano del faraone dell'VIII sec. a.C. riportava in un papiro che "un quarto del cibo che assumiamo serve per vivere, il rimanente serve per far vivere i medici". Il ruolo della qualità del cibo sulla salute

dell'uomo appare evidente anche da un noto insegnamento di Ippocrate (460-377 a.C.), padre della medicina occidentale moderna che sottolinea "la salute richiede la conoscenza del potere dei cibi naturali o elaborati". Una tale principio è evidente anche dalla affermazione di Tito Lucrezio Caro (98 a.C.-55 a.C.) "quello che per l'uno è cibo per l'altro è amaro veleno", dagli insegnamenti di Galeno (131-201 d. C.) per il quale "gli alimenti sono in grado di influenzare il calore dell'organismo e la genesi delle malattie", della Scuola Salernitana (X°-XIII°sec), la prima scuola medica del mondo occidentale moderno, per la quale "il medico del cibo osservare deve, quanto e qual sia, di che sostanza e quando debba prendersi"^{2,3}. Alcuni secoli dopo Leonardo da Vinci (1452-1519) ricorda che "la vita dell'omo si fa delle cose mangiate" e nel Settecento, secolo dei Lumi, 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" ed inoltre, a conferma di ciò, afferma "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". Infine, in tempi più recenti L. Feuerbach (1804-1872), filosofo austriaco sostiene l'importanza etica e politica degli alimenti ed afferma che "i cibi si trasformano in sangue e il sangue in cuore e cervello, in materia di pensieri e di sentimenti. L'alimento umano è il fondamento della cultura e del sentimento: l'uomo è ciò che mangia (Man ist was man isst)"^{4,5}.

Dal 1750 ad oggi, soprattutto la maggiore disponibilità e la migliore qualità di cibo hanno contribuito a determinare, nel mondo occidentale più evoluto, un miglioramento dello stato di benessere con un allungamento della vita media passata dai circa 40 anni fino al 1750 ai 58 del 1850 agli attuali 79-84 anni⁶. 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 soddisfare le richieste e le esigenze alimentari di tutti⁷.

L'evoluzione tecnologica ci ha però portato lontani dal modo di alimentarsi dei nostri progenitori. Il cibo e il cibarsi si sono trasformati in una invenzione complessa ed articolata, con risvolti piacevoli e gustosi ma, per molti aspetti, purtroppo, anche misteriosi e inquietanti perché ha posto in secondo piano il problema della qualità degli alimenti assunti, problema che spesso non viene nemmeno preso in considerazione^{4,7}.

Nutrienti ed indagini epidemiologiche prospettiche

L'intuizione che gli alimenti svolgono un ruolo essenziale sullo stato di salute fa parte della conoscenza più antiche della medicina ma si è tramutata in certezza e corollario statistico soltanto dopo i grandi studi epidemiologici del secolo scorso.

Il primo ad intuire la connessione tra alimentazione e malattie del ricambio, quali diabete, obesità, malattie cardiovascolari è stato il medico nutrizionista italiano Lorenzo Piroddi (1911-1999), intorno agli anni '40 del secolo da poco concluso, quando mette a punto un'alimentazione terapeutica con limitato consumo di uova, latticini, carne bianca e rossa, un'anticipazione della famosa dieta mediterranea con cui cura chi soffre di

malattie da errori della nutrizione. Alcuni anni dopo, dei ricercatori americani si sono chiesti come mai le persone che abitavano il bacino del Mediterraneo e seguivano una dieta alquanto ricca di grassi, soffrivano molto meno degli americani di disturbi circolatori, infarti, ipercolesterolemia, tumori ecc. Il fisiologo ed epidemiologo Ancel Keys (1904-2004), negli anni '50-60, ha così dato inizio ad importanti studi combinando fisiologia, nutrizionismo, epidemiologia e prevenzione in un unico filone di ricerca divenendo un promotore efficace di un modello salutare ed attraente di consumo del cibo e di quella che verrà poi chiamata "dieta mediterranea" (DM)^{8,9}. Con i suoi vari libri popolari, "Mangiar bene per stare bene", "La via mediterranea al benessere", "Il benevolo fagiolo" ecc., è stato il primo nel mondo anglofono a descrivere il valore della dieta e del "lifestyle mediterraneo" con ricerche scientifiche. Infatti il "Seven Countries Study", basato sul confronto dei regimi alimentari di 12.000 persone, di età compresa tra 40 e 59 anni, sparsi in sette Paesi del mondo (Finlandia, Giappone, Grecia, Italia, Olanda, Stati Uniti e Jugoslavia) ha evidenziato che, presso le popolazioni mediterranee, con la DM, nonostante l'apporto lipidico sia alquanto elevato (costituendo oltre il 25-30% delle calorie totali), rappresentato però quasi esclusivamente dall'olio extra vergine d'oliva (VOO) ricco di acido oleico, acido grasso monoinsaturo (MUFA), con un giusto equilibrio di omega-6 ed omega-3, con un importante contenuto di composti minori e ricca di verdure, frutta e legumi, la mortalità per cardiopatia ischemica (infarto) nei primi 15 anni dell'indagine è risultata molto più bassa rispetto a Paesi, come la Finlandia, dove la dieta è ricca di grassi saturi (burro, margarine, strutto, latte e suoi derivati, carni rosse)^{10,11}.

Successivamente il Lyon Diet Heart Study ha rilevato un minor numero di reinfarti e di morti del 50-70% nei soggetti che, dopo aver subito un primo infarto, oltre alle normali terapie avevano seguito una DM arricchita di acido alfa linolenico. Tale riscontro evidente dopo 27 mesi, è stato confermato dopo 46 mesi e lo studio è stato sospeso prima del previsto per i dati altamente significativi¹²⁻¹⁴.

Altre conferme sono venute negli anni che sono seguiti da numerosi studi per cui è divenuto di dominio comune che, a differenza dell'olio d'oliva, l'ingestione di grassi saturi, soprattutto se in quantità elevata, determina una iperlipemia post prandiale e quindi una ipercolesterolemia, con aumento totale dei trigliceridi, in particolare di quelli di origine intestinale rispetto a quelli epatici e che il perdurare nel tempo di tale situazione lipemica contribuisce a sviluppare l'aterosclerosi attraverso l'attivazione di geni implicati nei fenomeni infiammatori^{15,16}.

La DM riduce sia alcuni fattori di rischio, ipercolesterolemia, aterosclerosi ed ipertensione, sia la mortalità per malattie cardiovascolari, ed anche la mortalità totale del 56% e il rischio di neoplasie del 61%^{13,17-19}. Dai numerosi studi che sono seguiti è infatti emerso che il VOO pilastro della DM, ricco di antiossidanti e di acidi grassi monoinsaturi, riduce il colesterolo, protegge le arterie, prevenendo malattie come arteriosclerosi e l'infarto, e, in base a studi più recenti, svolge un ruolo protettivo nei confronti di alcune forme di tumore, come quella al seno. Allo stesso modo, i legumi per le notevoli quantità di vitamine A e C, di sali minerali quali calcio, fosforo, ferro e potassio, e soprattutto di lecitina, fosfolipide che emulsiona i grassi, prevengono il loro accumulo nel sangue e quindi l'aumentare del colesterolo mentre i fitoestrogeni sembrano avere un effetto protettivo nei confronti dei tumori del seno e del colon. La carota, in quanto ricca di betacarotene, trasformato in vita-

mina A nell'intestino, è un potente antiossidante, che previene l'invecchiamento della pelle e della retina, protegge le mucose di tutte le vie aeree, riducendo così il rischio di infezioni, e svolge azione preventiva nei confronti del tumore ai polmoni e del cavo orale. Inoltre contiene un altro potente antiossidante, il glutatione, che previene l'invecchiamento della pelle, rafforza la funzionalità della retina e regola le funzioni intestinali.

Il pomodoro, soprattutto se maturo e in stagione, è una importante risorsa di carotenoidi che per il loro potere antiossidante, riescono ad agire come scavenger (spazzini) dei radicali liberi che si accumulano nell'organismo. Contiene inoltre altri elementi nutritivi importanti quali la Vitamina E, la Vitamina C e i flavonoidi. Altra molecola importantissima presente nel pomodoro è il licopene il cui nome deriva proprio dalla stessa fonte dietetica, il pomodoro (*Solanum Lycopersicum*). Questa molecola ha un grande potere antiossidante, rappresenta il 60% del contenuto totale in carotenoidi e sembra essere il più efficiente. Studi hanno dimostrato che la sua disponibilità aumenta dopo cottura ed essendo una sostanza lipofila, il suo assorbimento è correlato alla presenza di grassi nella dieta. Come altri carotenoidi, limita l'espressione dei geni responsabili di tumori e, in particolare sembra ridurre il rischio di cancro alla prostata²⁰.

I broccoli, che Catone il Vecchio detto "il Censore" (234 a.C. – 149 a.C.) nel suo "De agricultura" considerava, insieme ai cavoli, i vegetali più importanti della dieta, hanno confermato il loro ruolo preventivo nei confronti del cancro al polmone, dell'intestino, del colon e della prostata in quanto i sulforafani e i glucosinolati, potenti antiossidanti, unitamente ad alcuni principi attivi come gli isotiocianati, stimolano l'organismo a produrre enzimi che inibiscono l'insorgenza di tumori. Inoltre per l'abbondante presenza di Sali minerali (calcio, fosforo, potassio, ferro ecc) vitamine A, vitamina C, B1, B2, PP e fibre svolgerebbero azione antinfiammatoria, immunostimolante e preventiva nei confronti dell'Alzheimer, dell'ictus e della cataratta²¹.

Le arance, ricche di vitamina C e le arance rosse anche di flavoni, acidi idrossicinnamici e antocianine, potenti antiossidanti e stimolanti il sistema immunitario, proteggono il sistema cardiovascolare e l'apparato respiratorio, in particolare dalle infezioni.

Nutrienti ed indagini epidemiologiche retrospettive

Mentre evolvevano gli studi epidemiologici prospettici sul ruolo della DM, alcune indagini retrospettive hanno rivelato, in maniera sempre più evidente, che soggetti con ritardo di crescita intrauterina o neonatale, secondaria ad una malnutrizione in epoche sensibili dello sviluppo, fase periconcezionale, embrionale, fetale, neonatale precoce e durante l'allattamento, sono a maggior rischio di sviluppare, in età adulta, patologie quali obesità, diabete di tipo II, ipertensione, malattie cardiovascolari, asma, turbe del comportamento e deficit neuro evolutivi²²⁻²⁷. I primi studi iniziati alla fine degli anni '80 sulle relazioni fra la mortalità negli anni 1968-78 con la mortalità neonatale e post-natale negli anni 1911-1925, e quindi fra il basso peso alla nascita e la mortalità per coronaropatia ischemica dell'adulto, hanno evidenziato che le malattie dell'adulto possono trovare origine in turbe nutrizionali in epoca fetale e neonatale^{22,25,29-31}.

Tale fenomeno, poi indicato con il termine 'Barker's hypothesis' dal suo più noto studioso o 'fetal programming', è dovuto al fatto che se la richie-

sta nutrizionale del feto eccede la disponibilità, questi si adatta all'ambiente per sopravvivere ma ne conseguente una malnutrizione.

Successivamente è stato introdotto anche in medicina il concetto di "imprinting" inizialmente utilizzato dall'etologo K. Lorenz (1903-1989), premio Nobel per la medicina e la fisiologia nel 1973, per descrivere l'impostazione del comportamento dell'animale sulla base di un'esperienza vissuta in un determinato periodo sensibile della vita che non può essere dimenticata. Con il termine di "imprinting" si indica invece in medicina una risposta adattativa a condizioni specifiche che si verificano nelle prime fasi della vita, durante l'ontogenesi, con alterazioni a livello genico e risposte che sembrano essere dose dipendenti e persistenti per tutta la vita³². Secondo A. Lucas, uno dei propugnatori del termine in medicina, non solo l'alimentazione perinatale può influenzare strutture e funzioni di un organismo in modo permanente ma anche l'inquinamento ambientale può irreversibilmente modificare l'espressione dei geni, la selezione clonale, nonché il numero di cellule³³.

E' oggi accertato che la ridotta nutrizione in periodi critici induce il feto a risparmiare energie per preservare i tessuti nobili e promuovere la sopravvivenza mettendo in atto della modifiche della fisiologia e del metabolismo che divengono permanenti o "programmati" perché si verificano in un periodo critico dello sviluppo³⁴. Gli effetti negativi della inadeguata alimentazione delle mamme in gravidanza, vengono sempre più supportate da nuove scoperte scientifiche che evidenziano delle ripercussioni sul feto con l'insorgenza di malattie nel figlio durante l'età adulta.

In particolare quando i nutrienti sono scarsi durante le prime fasi della gravidanza, c'è un rischio maggiore di obesità, rispetto ai periodi successivi in quanto la ridotta alimentazione fetale, spinge il feto ad adottare una serie di strategie per ottimizzare le sue possibilità di sopravvivenza postnatale e il primo organo ad essere salvaguardato è il cervello a spese di altri organi come muscoli, ossa, reni, pancreas endocrino. Uno degli scopi principali di questi adattamenti sarebbe quello di permettere la sopravvivenza postnatale in condizioni di scarsa alimentazione, programmando per esempio il feto ad accumulare più specificamente alcuni nutrienti, come i grassi. Non sorgono pertanto problemi nel caso in cui il neonato viva in condizioni di scarso apporto alimentare. Al contrario dopo la nascita, se vi è un'abbondante disponibilità di cibo, la rapida crescita dei nati piccoli per età gestazionale e di quelli con ritardo di crescita intrauterina, il cosiddetto "catch up growth", o crescita compensatoria, si rivelerebbe controproducente, in quanto determinerebbe un'alterata composizione corporea a favore della massa grassa, con obesità che si assocerebbe a cambiamenti metabolici e ormonali persistenti, fenomeni che non si verificerebbero se l'alimentazione fosse un po' limitata. A conferma di ciò sono numerose le evidenze epidemiologiche che indicano una connessione tra basso peso alla nascita e obesità addominale con le patologie che ne possono derivare³⁵⁻³⁹.

Ulteriori conferme dei danni di una non adeguata crescita intrauterina deriva dal fatto che in tali soggetti si verifica anche una ridotta crescita sia pancreaticata, con ridotto corredo di cellule beta e maggiore rischio di scarsa tolleranza glucidica, sia renale con un numero ridotto di nefroni e a cascata, riduzione della superficie di filtrazione renale, ritenzione di sodio, incremento del volume di fluidi extracellulari, aumento del lavoro cardiaco, delle resistenze periferiche totali e ipertensione: questo in particolare nei soggetti divenuti obesi⁴⁰.

Anche l'obesità materna in gravidanza oltre a determinare un sia pur

modesto aumento del rischio di malformazioni congenite, incluse quelle a carico del midollo spinale, del cuore e degli arti, favorisce come il basso peso alla nascita, la comparsa di obesità nel bambino e, nell'adolescente e nell'adulto, anche diabete tipo II⁴¹⁻⁴³.

Ben noto, invece, è l'effetto protettivo dose-dipendente dell'allattamento al seno sul rischio di sovrappeso, con una forte evidenza della proporzionalità inversa tra durata dell'allattamento e rischio di obesità.

Nutrienti ed aspetti epigenetici

Quanto ora riportato avverrebbe attraverso una possibile alterazione della regolazione epigenetica (dal greco "epi" = sopra cioè "sopra" la genetica ossia "sopra" il DNA) nell'espressione dei geni che modifica i meccanismi biochimici correlati al controllo endocrino-metabolico, cardiovascolare ecc.⁴⁴⁻⁴⁷

L'ipotesi di Aristotele (384-322 a.C.) dell'epigenesi, cioè dello sviluppo di forme organiche individuali a partire dal non formato, ha trovato conferma nell'"epigenetica della nutrizione" che rappresenta la modalità con cui gli alimenti regolano l'espressione dei geni, e di conseguenza l'attività di specifici enzimi e del metabolismo nell'individuo, senza cambiamenti nel codice del DNA, della sequenza nucleotidica primaria, cioè del genotipo, ma con possibile modificazione del fenotipo dell'individuo e/o dei suoi discendenti^{48,49}.

In particolare la malnutrizione materna soprattutto nelle prime fasi della gestazione, ed anche nel terzo trimestre, come sarebbe avvenuto negli indiani dell'America del Nord e, molti anni dopo, durante l'inverno di "fame Olandese" dal Dicembre 1944 all'Aprile 1945 (quando le persone hanno avuto a disposizione una razione di 300-600 Kcal/die), non solo causa un duraturo ritardo di crescita ma determinerebbe delle alterazioni stabili del fenotipo con effetti a breve e lunga distanza rappresentati da una maggiore mortalità nel periodo postnatale, maggior frequenza di disturbi comportamentali nei ragazzi ed effetti biologici nell'età adulta caratterizzati da una maggiore suscettibilità allo sviluppo di patologie croniche quali obesità, intolleranza glucidica, malattie cardiovascolari croniche, ipertensione, aumentato rischio di tumore al seno⁵⁰⁻⁵⁴.

Si deve quindi dedurre che la programmazione fetale non dipende solo da alterazioni nella sequenza genomica ma anche dall'ambiente ed in particolare da alcuni alimenti, tra i quali la vitamina B12, B6, la metionina, i folati, ecc. che possono modulare la metilazione del DNA, il codice istonico e il rimodellamento della cromatina, meccanismi di regolazione epigenetica nell'espressione e nella trascrizione dei geni, modificando così il rischio di sviluppare alcune patologie. In particolare la presenza di folati della dieta, i cui bisogni durante la gravidanza raddoppiano, può ridurre il rischio di parto prematuro ed è inversamente associata con le malformazioni del tubo neurale (spina bifida) a carico del feto e il rischio di cancro del colon retto. In quest'ultimo caso, un'alterata metilazione del DNA, ipometilazione globale accompagnata da specifiche regioni ipermetilate, è di frequente riscontro nei tumori in quanto l'ipermetilazione disattiva i geni che svolgono un'azione soppressiva sull'insorgenza del processo neoplastico^{48,49,55}.

Alcune delle regole che le mamme dovrebbero seguire per garantire ai propri bimbi una vita sana sono fissate e condivise già da tempo e fra queste quella di seguire un regime alimentare sano ed equilibrato. L'aumentato

apporto di calorie non deve superare in media le 250-300 kcal/die in quanto più che aumentare le dosi è bene fare attenzione alla qualità degli alimenti, soprattutto per quanto riguarda alcune vitamine e minerali di cui in gravidanza aumenta il fabbisogno⁵⁶. La gestante pertanto non deve «mangiare per due», come comunemente si crede mentre deve preoccuparsi di soddisfare i fabbisogni del bimbo che porta in grembo per evitare turbe endocrino metaboliche ed organiche immediate e nelle età successive.

Altre indagini hanno evidenziato che una dieta mediterranea ricca di frutta, ma soprattutto di vegetali della madre in gravidanza, protegge i piccoli da uno sviluppo non adeguato, da allergie e asma in quanto i benefici dei composti antiossidanti, per apparati il cui sviluppo richiede molto tempo quali i sistemi respiratorio e immunitario, potrebbero essere massimi nelle primissime fasi di sviluppo, mentre il bambino è ancora nell'utero, traendone poi giovamento anche negli anni dopo la nascita⁵⁷⁻⁵⁹. Anche i livelli di vitamina D materni sono importanti in quanto influenzano la crescita delle ossa nei figli, migliorando la densità ossea e prevenendo a lungo termine il rischio di osteoporosi⁶⁰.

Un fattore ambientale, che può alterare un importante aspetto fisiologico dei primi attimi della vita, è la modalità del parto qualora questo non avvenga per via fisiologica vaginale (PV) ma per parto cesareo (PC).

E' oramai noto da tempo che se il parto avviene per taglio cesareo elettivo prima dell'inizio del travaglio viene a mancare il fisiologico aumento di catecolamine che si verifica nel parto vaginale (PV), fattore che favorisce il riassorbimento di liquido dai polmoni e il respiro in aria subito dopo la nascita⁶¹⁻⁶³. Inoltre, lo stress alla nascita nel PC è improvviso e non graduale e il neonato si adatta con difficoltà alla vita extra uterina evidenziando dei disturbi che possono sfociare in condizioni patologiche prevalentemente cardiorespiratorie peraltro di solito di breve durata⁶⁴. Recentemente però alcune indagini hanno evidenziato che i soggetti nati da PC presentano, nel corso degli anni che seguono, un aumentato rischio di malattie quali asma, allergia⁶⁵⁻⁶⁸, diabete mellito tipo 1⁶⁹, leucemia^{70,71} e tumori testicolari⁷².

I meccanismi che legano la modalità di parto cesareo a tali patologie non è noto ma vi sono fondati motivi per ritenere che un anomalo stress perinatale possa alterare permanentemente la risposta e il comportamento neuroendocrino del soggetto nel corso degli anni per delle alterazioni epigenetiche che, come è noto, regolano i meccanismi di base del genoma e mediano l'adattamento ai cambiamenti ambientali immediati e futuri⁷³⁻⁷⁷.

Del tutto recentemente è stata evidenziata, per la prima volta nell'uomo, una metilazione del DNA nei globuli bianchi, molto maggiore e statisticamente significativa, nei nati da parto cesareo (PC), rispetto a quelli nati da parto vaginale (PV), che dura peraltro da 3 a 5 giorni dopo la nascita⁷⁸. La metilazione del DNA, unitamente alla modulazione del codice isotopico e al rimodellamento della cromatina, sono dei fattori di controllo della trascrizione essenziali nel preservare i processi cellulari indispensabili per la vita della cellula. Tali meccanismi sembrano pertanto ora essere modulati anche dalla modalità del parto oltre che da diversi componenti di origine alimentare durante la gravidanza quali la vitamina B12, B6, metionina e folati.

Metilazioni anomale, non solo dovute a malnutrizione ma anche a fattori ambientali di vario genere, sono state riscontrate in animali da esperimento, e rappresentano delle modifiche epigenetiche che rimangono poi indelebilmente scritte nel genoma del neonato, caratterizzando il genotipo di questo con tutte le eventuali conseguenze. Ne deriva che l'aumentato gra-

do di metilazione del DNA riscontrato nei globuli bianchi, ma che potrebbe verificarsi anche in altre strutture determinanti dell'organismo, sarebbe responsabile di una differente modulazione genomica con alterazione permanente nella memoria delle cellule, elementi che rappresenterebbero i meccanismi determinanti delle successive differenze nel rischio di malattie nei nati da PC⁷⁸⁻⁸⁰. Si verificherebbe quindi una precoce programmazione nell'espressione dei geni e, in seguito ad altri stimoli, che seguiranno nel corso degli anni, quali nutrienti del neonato, fattori sociali, stress, malattie, terapie, ecc., una alterazione del fenotipo con la possibile insorgenza di obesità, diabete, asma, aterosclerosi ecc⁸¹⁻⁸³. Recentemente alcune situazioni difficili vissute nei primi momenti della vita sarebbero stati collegati, nella patofisiologia dei suicidi, con una ipermetilazione epigenetica dell'RNA ribosomiale ed alterata sintesi proteica riscontrate in alcune zone del cervello^{84,85}. In sostanza agenti non genotossici nelle prime epoche della vita possono dar luogo ad uno stato di stress, responsabile di alterazioni epigenetiche che programmano l'espressione dei geni e le modifiche del fenotipo e dello stato di salute^{78,86}.

Tali riscontri sollevano numerosi altri problemi. Infatti in un prossimo futuro dovranno essere scoperti quali, quanti, dove e come sono espressi i geni alterati dal PC alla nascita e, attraverso studi longitudinali, il loro comportamento nel corso della vita per capire meglio perché alcuni ammalano ed altri no^{78,86}. Inoltre il fatto che varie condizioni patologiche sarebbero collegate da un comune meccanismo eziopatogenetico, darebbe luogo sia ad una nuova visione olistica della medicina sia a possibili nuovi risvolti terapeutici per prevenire le molteplici malattie riequilibrando i meccanismi di metilazione del DNA⁸⁶⁻⁹⁰.

Biologia molecolare, genoma e genetica della nutrizione

Negli ultimi 30 anni, l'avvento e l'applicazione delle tecnologie di biologia molecolare in ambito nutrizionale ha evidenziato che alcuni nutrienti possono regolare l'espressione di specifici geni ma, per molti anni, non è stato possibile studiare e capire le relazioni che intercorrono fra dieta, assetto genetico e prevenzione delle malattie. Verso la fine degli anni '90 è apparso ancora più evidente che gli studi epidemiologici condotti allo scopo di identificare le correlazioni tra nutrizione e malattie croniche in una popolazione però non caratterizzata dal punto di vista genetico, non erano sufficienti a chiarire i molti aspetti e le influenze dell'ambiente, dello stile di vita e dell'alimentazione sulla salute dell'uomo per le notevoli differenze inter individuali di risposta ai vari cibi. Con il sequenziamento del genoma umano, lo studio delle funzioni del DNA e l'identificazione dei geni che lo compongono, è apparso evidente che molte cose potevano essere chiarite e la nutrizione poteva essere vista in una nuova luce⁹¹⁻⁹³.

Dagli studi che sono seguiti è infatti emerso che il genoma umano è composto da circa tre miliardi di paia di basi, che codificano circa 50.000 geni e che la sequenza di DNA è identica tra le varie persone per il 99,9%. E' però la variazione del rimanente 0,1% che determina le differenze inter individuali. Queste differenze, come emerso dal progetto di ricerca "International Hap Map Project", sono dovute principalmente ai polimorfismi (Single Nucleotide Polymorphism - SNP) che sarebbero, secondo il registro più ampio, oltre 10.000.000, mentre in ciascun uomo ne esisterebbero in media 150.000/300.000, in gran parte responsabili delle differenze

tra gli individui (Genome Wide Association Studies - GWAS)^{94,95}. I polimorfismi oltre ad essere utili a tracciare la storia dell'uomo, risultato questo dell'interazione tra quello che è scritto nel suo DNA, il suo stile di vita, l'ambiente in cui vive e, in maniera notevole, anche ciò che mangia, permettono di valutare la suscettibilità a importanti malattie come il diabete, le malattie cardiovascolari e tutte le malattie cronico-degenerative⁹⁵.

Da indagini di biologia cellulare e molecolare, di biochimica e genetica è anche emerso che il patrimonio genetico individuale interagisce con i nutrienti e coordina la risposta alla dieta. E' così nata la nutrigenetica, che a sua volta ha gettato le basi di un nuovo capitolo della medicina molecolare la genomica nutrizionale coniando il termine "nutrigenomica".

Questa scienza, che combina genetica e nutrizione, esamina le interazioni fra la costellazione genetica individuale e gli alimenti e come questi influenzano la trascrizione dei geni, l'espressione delle proteine e i prodotti del metabolismo dando così origine alla trascrittomica, che analizza l'espressione di questi geni a livello di mRNA in un sistema biologico e in condizioni ambientali specifiche, alla proteomica, che avvalendosi di tecniche di elettroforesi bidimensionale e di spettrometria di massa, consente di identificare le proteine effettivamente espresse e di rilevare ogni modificazione post-traduzionale, e alla metabolomica che studia i prodotti cellulari di piccolo peso molecolare e segue il loro destino all'interno della complessa rete di reazioni del metabolismo in risposta ai trattamenti dietetici⁹⁶.

La comprensione delle numerose interazioni nutriente-gene permette di chiarire il meccanismo d'azione di molte malattie metaboliche evidenziando quali cibi, intervenendo direttamente su DNA e geni, sono in grado di prevenire o determinare specifiche patologie. Con diete personalizzate i geni opportunamente attivati, possono preservare lo stato di salute dell'individuo, scongiurando l'insorgenza di gravi patologie, e rallentare anche l'invecchiamento⁹⁷⁻⁹⁹.

Pertanto certi nutrienti, agendo direttamente o indirettamente sui geni, svolgono un ruolo bioattivo di regolazione - attivazione sull'espressione genetica dell'individuo in rapporto ai polimorfismi

I geni devono essere "accesi" per essere in grado di funzionare e definire le caratteristiche del nostro organismo: sviluppo, aspetto, comportamento, benessere. Sembra infatti dimostrato, senza ombra di dubbio, che la mappa dei nostri geni non risulti essere in funzione al 100%: esistono geni attivi e altri silenti, o disattivi. L'attività di molti geni è condizionata dalla nostra alimentazione, dal tipo di attività fisica che svolgiamo, dall'ambiente, dal tipo di stress che viviamo e, secondo alcuni, dai nostri stessi pensieri^{82,96,98}. Per dimostrare come gli alimenti condizionano l'espressione dei geni alcuni portano ad esempio gli scimpanzé^{100,101}. Questi differiscono dall'uomo solo per l'1% dei geni, però le differenze esistenti sono quanto mai evidenti. La composizione dei geni, quindi, non è così importante come si riteneva mentre molto più importante è il modo con cui vengono stimolati, "accesi" e quindi si esprimono. Per tale motivo alcuni ritengono che l'uomo si sia differenziato dagli scimpanzé grazie al cibo. Soprattutto l'utilizzo del fuoco e le tecniche di cottura sarebbero stati determinanti in questa evoluzione in quanto con la cottura alcuni nutrienti sarebbero divenuti più disponibili per l'organismo e altri più o meno tossici, sarebbero venuti a mancare. I cambiamenti della dieta avrebbero così portato a cambiamenti nel metabolismo e nei processi biochimici tali che in milioni di anni l'intero sistema di regolazione genica è stato modificato portando all'evoluzione dell'uomo^{102,103}.

Interazioni nutrienti-genoma

Da molti millenni, prima dell'avvento della chimica, a molti vegetali e/o ai loro frutti e derivati, sono stati riconosciuti non solo un ruolo nutritivo, per cui venivano regolarmente impiegati nell'alimentazione quotidiana, ma anche delle attività fitoterapiche e sono stati usati nella cura delle cardiopatie, della febbre, dell'ipertensione, del diabete e come emollienti, diuretici, antimalarici ecc¹⁰⁴.

Olio extravergine d'oliva: è il più noto dei derivati vegetali e da molti millenni è stato usato da stregoni, sacerdoti, sciamani, fattucchieri e dai primi medici per ripulire e favorire la guarigione delle ferite, per ridurre dolori, per massaggi muscolari ed articolari nei guerrieri e nei lottatori con lo scopo di recuperare la funzione. Quello che Omero (IX-VIII a.C.) chiamava "oro liquido" è stato ritenuto indispensabile anche per la cura delle ustioni, delle dermatiti, per preservare la cute dai raggi solari, per i sofferenti di stomaco, fegato, intestino. Per tale motivo ai Giochi Olimpici iniziati nel 776 a.C., e successivamente ai giochi di Atene, ai vincitori delle varie gare veniva consegnato come premio, ed in onore della dea Atena, un ramoscello di olivo, in segno di fratellanza e di pace, e delle anfore, le anfore note con il nome di Panatenaiche, ripiene di olio di prima qualità¹⁰⁵. In seguito a molti studi ed indagini epidemiologiche è emerso che l'olio extra vergine d'oliva (VOO), lipide più importante della dieta mediterranea (DM), concorre con gli altri alimenti che la compongono, a svolgere un'azione protettiva nei confronti di malattie dovute a danni ossidativi quali le malattie cardiovascolari, le malattie neurodegenerative, le neoplasie e l'invecchiamento e a ridurre, secondo recenti indagini, del 9% la mortalità per malattie cardiovascolari, del 6% quella per tumori, del 9% la mortalità totale, del 13% l'incidenza del morbo di Parkinson e di Alzheimer¹⁰⁶⁻¹⁰⁸.

In culture cellulari, l'aggiunta di VOO, per la presenza di alcuni fenoli (oleuropeina, idrossitiroso ecc.), riduce l'RNA messaggero delle molecole di adesione delle cellule vascolari (VCAM-1), prevenendo l'azione del più importante fattore di attivazione endoteliale di flogosi, il fattore nucleare kappa B (NF-kB) e l'aterosclerosi¹⁰⁹. Nei topi Swiss albino l'oleuropeina assunta con l'acqua da bere, fa regredire i tumori mentre l'oleocantal ha un'azione anti infiammatoria simile all'ubuprofen ed inoltre il VOO riduce il colesterolo LDL, senza ridurre quello HDL, e l'ossidazione delle LDL¹¹⁰⁻¹¹⁴.

Queste e numerosissime altre indagini in laboratorio, negli animali da esperimento e nell'uomo hanno evidenziato l'importanza preventiva del VOO e dei suoi composti minori sui processi infiammatori, sulla ipertensione arteriosa, sullo stress ossidativo, sulle neoplasie ed anche sull'obesità e sul diabete¹¹⁰.

Del tutto recentemente a questa enorme mole di dati che testimoniano i molteplici effetti benefici del VOO

si è aggiunto quello che alcuni consideravano l'anello mancante ed indispensabile per confermare i su riportati effetti del VOO: la dimostrazione che la somministrazione all'uomo attiva meccanismi genomici che impediscono l'insorgenza di patologie: l'aspetto nutrigenomico dei componenti del VOO sui geni dell'uomo.

In tale ambito alcune indagini hanno evidenziato che la somministrazione di olio a soggetti sani, una unica dose di 50 ml al mattino, determina nei monociti del sangue periferico (PBMNC - Peripheral Blood Mononuclear Cells, che svolgono un significativo ruolo nei processi infiammatori

responsabili dell'aterosclerosi) delle modifiche nella espressione di parecchi geni che sono coinvolti nei processi aterosclerotici e neoplastici (potenziamento dei geni benefici *DCLRE1C* e *POLK*) di quelli coinvolti nell'incremento delle HDL sieriche (*ABCA7*), di quelli che regolano la produzione di insulina (*ADAM17*), e l'interleuchina 10 (*IL-10*). Si è inoltre notata una inibizione di geni pro infiammatori (*IFN-gamma*, *USP48* e *AKAP13*)¹¹⁵.

Sempre per valutare l'azione nutrigenomica e se alcuni geni coinvolti nei processi di eterogenesi potevano rispondere alla somministrazione di VOO, sono stati somministrati a dieci soggetti sani (sei maschi e quattro femmine) 50 ml di VOO il primo giorno e poi 25 ml/die per tre settimane di seguito (quantità quest'ultima frequentemente assunta nell'arco della giornata con la dieta mediterranea)¹¹⁶. L'intervento dietetico ha portato alla sovra espressione di dieci geni *ADAM17*, *ALDH1A1*, *BIRC1*, *ERCC5*, *LIAS*, *OGT*, *PPARBP*, *TNFSF10*, *USP48*, e *XRCC5*.

Dall'analisi di questi geni è emerso che l'*ERCC5* e l'*XRCC5* sono coinvolti nei meccanismi di riparazione del DNA. Il gene *LIAS* svolge un ruolo importante nella sintesi dell'acido lipoico-alfa con azione antiossidante anti infiammatoria ed inibente le lesioni aterosclerotiche¹¹⁷. Il gene *PPARBP* (Peroxisome Proliferator Activated Receptors Binding Protein) regola l'attività del PPAR-, espresso in particolare nell'intestino e nel tessuto adiposo, che a sua volta svolge un ruolo di mediatore nella adipogenesi, nei processi infiammatori, nell'aterosclerosi e nello scompenso cardiaco^{118,119}.

Il gene *ALDH1A1* è espresso in vari tessuti e sembra svolgere un'azione protettiva sullo stress ossidativo indotto dalla perossidazione lipidica¹²⁰. Il gene *BIRC1*, sensore intracellulare sensibile all'azione di microbi e sostanze dannose, inizia la risposta infiammatoria e riduce l'apoptosi indotta da vari stimoli¹²¹.

In sintesi il VOO interagendo con tali geni e con gli altri ancora, svolge una azione modulatoria sulla risposta immune e, unitamente ad altri fattori ambientali e allo stile di vita, un ruolo antiaterogenico.

The verde: reperti archeologici hanno evidenziato che da almeno 5000 anni il the, noto come "Camellia Sinensis", veniva coltivato da Cinesi ed Indiani e le gemme e le foglie della pianta di venivano usate non solo come bevanda ma, dalla medicina tradizionale, anche come rimedio naturale per il mantenimento della salute (contro le emorragie, per la guarigione delle ferite, per favorire la digestione, contro la febbre, per controllare la glicemia ecc). Oggi è la bevanda più diffusa al mondo ed è anche noto che le foglie del the verde contengono quantità notevoli di sostanze bioattive antiossidanti (30% del loro peso) che comprendono quattro importanti catechine (-)-epigallocatechin-3-gallato (EGCG) (la più abbondante ed importante catechina), (-)-epicatechin gallato (ECG), (-)-epigallocatechin (EGC) and (-)-epicatechin (EC), della famiglia dei polifenoli.

Soprattutto alla potente azione antiossidante combinata di tali polifenoli, che determina una riduzione della proliferazione cellulare, si deve molto verosimilmente attribuire la riduzione di neoplasie, soprattutto nelle donne che assumevano giornalmente abbondanti quantità di the verde (10 tazze) riscontrata anni fa, in uno studio epidemiologico condotto su 8552 persone seguite per nove anni¹²².

Una simile riduzione è stata osservata su 4204 partecipanti in uno studio durato 11 anni dal 1995 al 2005 e in altre indagini per quanto riguarda la mortalità da malattie cardiovascolari^{123,124}.

Alla stessa azione antiossidante andrebbe attribuita la prevenzione del danno ossidativo vascolare indotto dall'angiotensina II, con il riscontro del ritorno alla normalità della pressione¹²⁵.

Una recente review condotta per valutare l'azione preventiva del the verde (ma anche black e oolong) sulla insorgenza di neoplasie, ha preso in esame 51 studi condotti fino al Gennaio 2009 per un totale di 1,6 milioni di partecipanti. Da questa è emerso che: vi sono scarse evidenze che il the verde possa ridurre l'incidenza del cancro al fegato; contrastanti sono i dati sulle neoplasie dell'esofago, dello stomaco, del colon, del retto e del pancreas. Per il tumore della prostata sarebbe stato riscontrato un ridotto rischio negli uomini che consumano notevoli quantità di the mentre modeste sono le evidenze circa una riduzione del tumore del polmone e della vescica¹²⁶.

A favore dell'azione preventiva antineoplastica derivante dell'assunzione ripetuta e costante di the depongono alcune indagini genetiche. Da queste è infatti emerso che l'EGCG aumenta l'espressione dei geni collegati con l'apoptosi quali il gene *GADD153* e il gene *p21(waf1)* che svolgerebbero un'azione preventiva sui tumori mentre altri studi hanno evidenziato che l'EGCG interagisce con molte proteine, danneggiando le cellule malate e/o neoplastiche senza interagire con quelle sane, agisce sulle membrane cellulari, sulle strutture lipidiche e sul DNA e RNA trasformando le cellule neoplastiche in benigne e quelle apoptotiche in non apoptotiche^{127,128}.

Mangostano (*Garcinia mangostana* Linn - GML): è fra i frutti esotici quello che, negli ultimi anni, ha maggiormente attratto l'interesse di studiosi e ricercatori. Tali frutti provengono da un albero tropicale sempre verde appartenente alla famiglia delle Guttiferae che può raggiungere un'altezza media fra i 6 e i 25 metri ed è tipico dei paesi del Sud-Est Asiatico quali Thailandia (dove è il frutto nazionale), India, Malaysia, Vietnam e Filippine, ed anche Australia, Brasile, Venezuela, Caraibi ed Hawaii^{129,130}. Il frutto, di forma rotonda, ha un diametro che va dai 3,7 ai 7,5 cm e contiene 4-8 segmenti di polpa bianco-giallo di consistenza succosa, e sapore gustoso e fresco con tendenza all'acido¹³¹. Viene raccolto manualmente nel periodo immediatamente antecedente la fase di maturazione senza mai permettere la sua caduta sul terreno cosa che provocherebbe inarrestabili processi di fermentazione danneggiandone così le caratteristiche organolettiche e salutistiche.

Per le sue doti curative, dall'antichità e per migliaia di anni, la corteccia, con intenso colore dal rosso porpora al viola, ed anche i semi e la polpa, sono stati macinati ed usati dalla medicina cinese (nella quale ci sono dati che risalgono alla dinastia dei Ming [1360 to 1644 a.C.]), ayurvedica e da quella popolare dell'Asia, per guarire le infezioni della pelle, il dolore, le febbri, le ferite, l'emicrania, la malaria, le parassitosi, la diarrea, le infezioni in genere e le infiammazioni^{129,130}. Per tali caratteristiche e per il suo sapore il frutto è stato indicato anche con il nome di "Queen of Fruits", e nei Caraibi con quello di "Food of the Gods"^{129,132,133}. Oltre a Calcio, Fosforo, Potassio, Ferro, Vitamina B1, B2, B6 e C, i suoi numerosi costituenti attivi appartengono in gran parte alla famiglia degli Xantoni (, b-, e - mangostin, garcinone B,D,E, 8-deoxygartanin, gartanin, mangosharin), gruppo ristretto di polifenoli biosinteticamente legati ai flavoniodi, alle Catechine e ai Polifenoli¹³².

Per la presenza di tali sostanze, il frutto ha una quantità di antiossidanti da 20 a 30 volte superiore a quello dei frutti esistenti in natura e considerati ad elevato contenuto di antiossidanti (arancia, fragola, melograno, lampone nero)¹³².

Gli Xantoni, presenti anche in altre specie botaniche come l'Iperico e la Genziana, possiedono, in vitro o negli animali da esperimento, oltre all'azione antiossidante, che secondo alcuni è fra le più potenti esistenti in natura e superiore a quella della Vitamina E, attività antibatterica diretta (su vari ceppi di Enterococchi vancomicina resistenti e di Stafilococchi meticillino resistenti) e sinergica (quando mangostano o i suoi componenti vengono somministrati contemporaneamente all'antibiotico), anti malaria, cardioprotettiva, neuroprotettiva, anticancro, anti istaminica e una spiccata azione antinfiammatoria^{130,131,134-137}. Infatti l'ed in particolare il -mangostin riducono l'induzione da parte del liposaccaride di geni infiammatori quali il tumor necrosis factor- α , interleukin (IL)-1b, IL-6, IL-8, Toll-like receptor-2 e di molti altri meccanismi dell'infiammazione e, inibendo l'attivazione di vari sistemi enzimatici, riducono l'insulina resistenza negli adipociti dell'uomo¹³⁸.

Inoltre il -mangostin attraverso il blocco dell'inibitore della kappa-B chinasi (IKK) previene la sintesi del fattore nucleare kappa B (NFkB), proteine che promuovono l'espressione di più di 150 geni che svolgono un importante ruolo nella regolazione dei processi infiammatori e nella morte programmata delle cellule (apoptosi), e delle cicloossigenasi 2 (COX2). Ne deriva un blocco della loro azione catalitica di queste sull'acido arachidonico e della produzione di prostaglandine E2 (PGE2), da parte di monociti e macrofagi. Soprattutto il -mangostin blocca la liberazione del radicale libero ossido nitrico (NO), indotto dal liposaccaride che è molto patogeno per i tessuti ed è prodotto dall'ossido nitrico sintetasi^{130,133, 136,139}. Le mangostine sembrano però avere un moderato effetto inibente sul TNF- α e sull'IL-4 prodotti da macrofagi, mast cells e basofili¹³³.

Negli animali da esperimento è stato inoltre dimostrato che la concomitante somministrazione di -mangostin protegge il rene dai danni del cisplatino, farmaco usato per varie oncopatie, e caratterizzati da riduzione del glutazione tissutale, danni a vari enzimi, in particolare alla catalasi, e da aumento dei radicali liberi dell'ossigeno e dell'azoto. L' -mangostin svolge pertanto a livello renale, un'azione protettiva anti infiammatoria ed anti fibrotica¹⁴⁰.

Una simile azione neuro protettiva, con riduzione delle specie reattive dell'ossigeno indotte da alcune tossine mitocondriali (3-nitropropionato), è stata notata in colture di neuroni. Tale riscontro è importante in quanto l'eziopatologia di alcune neuropatologie quali Alzheimer (Moreira et al., 2008), Parkinson (Schapira, 2008), Huntington (Gil and Rego, 2008), sclerosi laterale amiotrofica (Cuzzolino et al., 2008) sono caratterizzate non solo con uno stress ossidativo ma anche con una disfunzione mitocondriale (Cuadrado and Rojo, 2008)¹³². Bisognerà però valutare se l' -mangostin passa la barriera emato-encefalica, in quali concentrazioni e, in caso affermativo, quali sono le dosi terapeutiche se una simile azione viene svolta anche in vivo.

Sono attualmente in atto studi clinici per verificare scientificamente, secondo i criteri della medicina basata sulle evidenze, i su riportati effetti con l'impiego di estratti titolati di mangostano^{130,138}.

Zafferano delle Indie o Turmeric: è una pianta erbacea aromatica perenne (*Curcuma Longa*) che contiene

nei rizomi la Curcuma, sostanza polifenolica di colore giallo costituita da quattro curcuminoidi: Curcumina I, Curcumina II (Demetossicurcumina), Curcumina III (bisdemetossicurcumina) e Ciclocurcumina; presenti rispettivamente al: 77%, 17% e 3% mentre, non

è ancora noto il contenuto di ciclocurcumina in quanto è stata scoperta recentemente. Altri vegetali e specie Zingiber Cassumunar, Peperoncini rossi, Zenzero, Liquirizia, Chiodi di Garofano, Pepe Nero, Pepe di Guinea e Cardamomo (Alpinia) contengono analoghi della Curcumina che però non hanno uguale efficacia terapeutica¹⁴¹.

Infatti la Curcumina ha un vasto campo d'azione in quanto agisce sui processi dell'ossidazione, interagisce con molte proteine, modificando la loro espressione, con l'attività di citochine infiammatorie come il TNF- α , IL-1, IL-6, enzimi come la COX-2 e la 5-Lipossigenasi, fattori di trascrizione e sostanze varie prodotte dai geni e strettamente connesse con la sopravvivenza delle cellule, la proliferazione, l'invasione e l'angiogenesi. Inoltre la Curcumina inibisce l'attivazione del fattore infiammatorio di trascrizione Nuclear Factor kB (NF-kB) che con il TNF- α , è implicato nei processi infiammatori e nella proliferazione di varie cellule tumorali¹⁴¹⁻¹⁴⁴.

Questi target aprono la porta a possibili ed importanti applicazioni terapeutiche e preventive, anche attraverso derivati più stabili dei curcuminoidi, su molte condizioni patologiche¹⁴⁵⁻¹⁵⁰.

I numerosi studi condotti sul VOO, sul the verde, sul mangostano e sullo zafferano hanno permesso di scoprire le notevoli proprietà salutistiche dei loro costituenti e hanno contribuito ad ampliare le conoscenze sull'interazione geni-dieta evidenziando il loro ruolo nutraceutico nutrigenomico.

Dalla ricerca alla clinica

In alcune malattie monogeniche quali la fenilchetonuria, il deficit di metilentetraidrofolato reductasi (MTHFR), l'intolleranza al lattosio, ipercolesterolemia familiare ecc, la precoce identificazione delle mutazioni responsabili delle condizioni morbose e l'approccio nutrigenomico permette di porre in atto delle diete per prevenire e/o curare le varie condizioni patologiche. Anche in alcune malattie multifattoriali quali la malattia celiaca, il diabete mellito tipo I e tipo II ecc, l'approccio nutrigenomico ha evidenziato in alcuni casi l'utilità dell'intervento dietetico e della possibilità di modulare l'insorgenza e/o la progressione delle condizioni patologiche.

Iperfenilalaninemia o fenilchetonuria (PKU): è un tipico esempio di malattia ereditaria monogenica autosomica recessiva. È determinata da mutazioni di un gene localizzato sul cromosoma 12 (locus 12q24.1) per cui non viene prodotto l'enzima fenilalanina idrossilasi, che converte l'amminoacido fenilalanina in tirosina. Tale deficit determina una condizione morbosa caratterizzata da iperfenilalaninemia e fenilchetonuria. La mancata trasformazione della fenilalanina e il suo accumulo causa seri danni al sistema nervoso centrale con ritardo mentale evolutivo e spesso morte precoce¹⁵¹.

La malattia può essere tenuta sotto controllo mediante una dieta povera di fenilalanina che deve essere iniziata dai primi giorni di vita, sostituendo cioè le proteine alimentari con una miscela dei singoli aminoacidi, ma privi di fenilalanina. Quest'ultimo aminoacido deve comunque essere fornito ma in quantità controllate in quanto è un aminoacido essenziale indispensabile alla produzione delle proteine dei tessuti dell'organismo. I fabbisogni giornalieri di fenilalanina sono stimati in seguito ai controlli ematici effettuati ai pazienti PKU. Si ritiene che i valori ottimali di fenilalanina ematica per i pazienti PKU siano tra i 2,0 e 6,0 mg/100 mL di sangue^{151,152}.

Assenza o deficit di 5-metilentetraidrofolato reductasi (MTHFR): il gene che produce tale enzima è localizzato sul braccio corto del cromosoma 1.

L'enzima regola i processi di metilazione per la sintesi e la riparazione del DNA, per il metabolismo epatico degli ormoni, per la produzione di alcuni neurotrasmettitori, di vari processi vitali ed è indispensabile nel ciclo metabolico dell'aminoacido essenziale metionina dall'omocisteina¹⁵³. La totale assenza dell'enzima (1 caso ogni 3.355.000 nati), da luogo ad una grave condizione patologica spesso mortale nei primi mesi di vita. Il deficit parziale interessa invece lo 0,5% della popolazione. Sono state inoltre descritte diverse mutazioni che possono portare a varie condizioni patologiche quali difetti del tubo neurale dovuti al polimorfismo Ala222Val del gene MTHFR e l'omocistinuria tipo III per la mutazione C677T. I quadri clinici variano a seconda del grado di deficit dell'enzima evidenziando che alterazioni di origine genetica nel metabolismo dei folati e la loro assunzione con la dieta, hanno un ruolo significativo nel determinismo di tali patologie^{153,155}. Per prevenire i difetti del tubo neurale è necessaria una dieta molto abbondante in acido folico (es. verdure a foglia verde tipo spinaci, biette ed anche broccoli, cereali, legumi) in modo che il MTHFR, anche in dosi residue minime, possa svolgere la sua azione di metilazione sul DNA o, per maggior sicurezza, la somministrazione di acido folico (0,5-1 mg/die) da iniziare prima del concepimento, mentre in alcune varianti genetiche con scarsa attività dell'enzima, evenienza che si associa spesso ad iperomocisteinemia e complicanze cardiovascolari soprattutto nell'adulto, è spesso sufficiente la sola dieta ricca in acido folico¹⁵³.

La supplementazione materna con acido folico è stata associata anche ad una riduzione di tumori in età pediatrica ed in particolare di quelli del colon-retto in quanto previene l'ipermetilazione con silenziamento di geni oncosoppressori e quindi la comparsa di tali neoplasie¹⁵⁶.

Alattasia e ipolattasia: il difetto congenito con assenza totale di lattasi è un'afezione autosomica recessiva che determina una grave sintomatologia gastrointestinale con diarrea acquosa e disidratazione dai primi giorni di vita in bambini allattati al seno o con formule contenenti lattosio. È determinata da più mutazioni nella regione che codifica il gene dell'enzima lattasi. Fino a poco tempo fa si riteneva che fosse un difetto tipico della popolazione finlandese (mutazione Y1390X) ma, del tutto recentemente, è stato evidenziato anche in soggetti di origine italiana (mutazione E1612X) e turca (mutazione G1363S) per cui si ritiene che sia più frequente di quanto fino ad oggi descritto^{157,158}. Unica terapia possibile consiste nella somministrazione di lattati privi di lattosio.

L'ipolattasia è determinata da due polimorfismi per l'enzima lattasi il C/T-13910 e G/A-22018 ed è uno dei più diffusi difetti enzimatici, coinvolgendo oltre due terzi della popolazione mondiale adulta, con una prevalenza altissima in Asia e in alcune aree del Sud Europa. Il bambino è geneticamente predisposto per digerire il lattosio ma, con il progredire dell'età, a volte a partire dal sesto mese di vita, vi è un progressivo declino nella produzione dell'enzima lattasi che idrolizza il lattosio in glucosio e galattosio. Ne deriva un'intolleranza alimentare da malassorbimento del lattosio con dolori addominali, meteorismo e diarrea^{159,160}. Diminuendo la quantità di lattasi il ricorso a lattati privi di lattosio molto diffusi in commercio risolve ogni problema.

Ipercolesterolemia familiare (FH): è una patologia ereditaria autosomica dominante determinata da un gene localizzato sul braccio corto del cromosoma 19 (locus 19p13.1-13.3), di cui però esistono numerose mutazioni, responsabile di un'anomalia dei recettori cellulari per le lipoproteine a bassa densità (Low-Density Lipoprotein Receptor, LDLR), per cui que-

ste, sintetizzate nel fegato, non entrano più nelle cellule dove vengono scomposte ma si accumulano nel sangue.

La forma eterozigote è la più comune (1/500 nati vivi) ed è caratterizzata da valori di colesterolemia che vanno da 220 mg/dl (di poco superiore alla norma) fino a circa 550 mg/dl. Livelli elevati sono riscontrabili dalla prima infanzia e, con il passare degli anni, frequenti sono gli xantomi cutanei che, quando presenti sono patognomonici. In assenza di trattamento possono comparire problemi cardiovascolari verso i 35 anni nel maschi e i 45 nella femmina.

La forma omozigote è molto più grave, ma anche più rara (1/1.000.000 nati vivi) e le persone affette possono avere valori di colesterolemia di 550-1000 mg/dl, soprattutto sotto forma di LDL. Gli xantomi sono a volte riscontrabili entro i primi 4 anni di vita e, in assenza di trattamento, i problemi cardiovascolari caratterizzati da alterazione dell'endotelio vascolare, ispessimento dell'intima e della media dei vasi, stenosi delle coronarie, ischemia del miocardio, iniziano di solito già nell'infanzia determinando spesso la morte per infarto prima dei 20 anni. Esiste però una variabilità nella sintomatologia e nella sua comparsa dovuta alle mutazioni.

È ormai dimostrato che un certo numero di bambini nati da genitori con malattia coronarica precoce, cioè prima dei 55 anni di età, risulta affetto da ipercolesterolemia familiare per cui sono utili i controlli della crasi ematica. Importante è la dieta povera di grassi, a base di VOO, per il suo contenuto di antiossidanti ed antinfiammatori, ricca di fibre, di fitosteroli, composti vegetali lipofili della famiglia dei triterpeni ampiamente distribuiti nel regno vegetale, con struttura analoga a quella del colesterolo ma con proprietà ipocolesterolemizzanti già nota da molti anni, unitamente all'esercizio fisico. Recentemente è stato riportato che il precoce trattamento con statine, unitamente alla dieta e all'attività fisica, è utile dall'età adolescenziale per prevenire la comparsa di aterosclerosi¹⁶¹. In casi particolari, si deve ricorrere alla plasmaferesi che può concorrere a controllare tale condizione patologica¹⁶²⁻¹⁶⁴.

Malattia celiaca: ridefinita "Intolleranza al glutine geneticamente determinata" è un tipico esempio di malattia poligenica per intolleranza permanente alla gliadina del glutine, proteina presente nel frumento e in altri cereali quali farro, orzo, segale, avena, kamut (grano egiziano), spelta, triticale, bulgur (grano cotto), malto, greunkern (grano greco).

L'assunzione di alimenti contenenti tale proteina altera le "giunzioni serrate" (tight junctions - TJ) intercellulari che regolano la permeabilità della mucosa intestinale e determina il passaggio di antigeni estranei inclusi il glutine e le tossine batteriche innescando una complessa risposta a componente sia autoimmune che allergica con danni alla mucosa intestinale (distruzione dei villi e iperplasia delle cripte) e malassorbimento¹⁶⁵⁻¹⁶⁶. La malattia può presentarsi in forma tipica (diarrea, dolori addominali, disidratazione, vomito, anoressia, astenia perdita di peso fino all'arresto della crescita, alterazioni dell'umore), atipica (forti dolori addominali, anemia sideropenica, anoressia, osteoporosi, dermatite erpetiforme, recidiva di afte, alterazioni dello smalto dentale, stipsi, alopecia, bassa statura, sterilità), silente (sintomi intestinali non gravi ed extraintestinali talora gravi), latente (positività agli anticorpi anti-gliadina, anti-endomisio e transglutaminasi ma con mucosa intestinale al momento normale), potenziale (alto rischio di sviluppo futuro per cui sono consigliati screening periodici).

L'alta incidenza della malattia nei parenti di primo grado di soggetti affetti rispetto alla popolazione generale e l'elevata concordanza della malattia

in gemelli monozigoti (80%) suggeriscono la presenza di una base genetica all'origine dell'alterata reattività al glutine. La correlazione genetica fino ad oggi dimostrata riguarda i geni del sistema HLA (Human Leukocyte Antigens) localizzati sul braccio corto del cromosoma 6 per cui il 90% o più dei celiaci presenta l'aplotipo DQ2, il 5-8% l'aplotipo DQ8 e il 2-5% non presenta né l'aplotipo DQ2 né l'aplotipo DQ8. Numerosi altri geni sembrano però coinvolti nella patogenesi della malattia.

La presenza di una componente genetica con il riscontro di un notevole aumento della malattia di tipo epidemico in seguito a variazioni della dieta nella prima infanzia, con tutti gli studi che sono seguiti, fanno pensare che la "costituzione celiaca" sia scritta nei geni, mentre alcuni comportamenti (allattamento al seno e sua durata, epoca dello svezzamento e di introduzione del glutine nella dieta, quantità di glutine assunto, infezioni gastrointestinali, allergie) intervenga sulla modalità di espressione della malattia¹⁶⁷.

Secondo alcuni, dal 1974 viene utilizzato un ibrido di origine sudamericana radiologicamente modificato, con 4 nuovi amminoacidi che spesso non verrebbero riconosciuti nel codice di lettura intestinale, creando una normale reazione di intolleranza ed un enorme aumento dei casi di celiachia. La contemporanea presenza della componente genetica e di quella ambientale, dove l'alimentazione svolge un ruolo di primo piano, fa pertanto della malattia celiaca una malattia cronica ad eziologia multifattoriale¹⁶⁸⁻¹⁶⁹. Una alimentazione priva di glutine permette al celiaco di condurre una vita serena ed in salute. La dieta priva di glutine è infatti l'unica terapia oggi possibile.

Diabete mellito di Tipo 1 (T1DM): condizione patologica un tempo indicata con il termine di diabete insulino-dipendente, o diabete ad esordio giovanile, deriva dalla distruzione autoimmune delle cellule beta del pancreas che producono insulina e, nell'85-90% dei casi, con la comparsa di autoanticorpi e/o anti-insulina e anti-decarbossilasi dell'acido glutammico (GAD). La velocità di distruzione è variabile per cui la forma a progressione rapida si osserva più spesso nei bambini mentre la forma lentamente progressiva si verifica di solito negli adulti e viene indicata come diabete autoimmune latente dell'adulto. Soprattutto bambini ed adolescenti possono presentare, come prima manifestazione della malattia, una cheto acidosi mentre altri hanno una modesta iperglicemia a digiuno, che può rapidamente trasformarsi in iperglicemia severa e/o chetoacidosi in presenza di infezioni o altre condizioni di stress. Altri ancora, in particolare gli adulti, possono mantenere una funzione beta-cellulare residua, sufficiente a prevenire la chetoacidosi per molti anni. Spesso però con il passare del tempo divengono dipendenti dall'insulina per la sopravvivenza in quanto non vi è alcuna secrezione insulinica. Il picco di incidenza di questa forma di diabete in età evolutiva, in rapido aumento tanto che si ipotizza possa raddoppiare entro il 2020, è secondo alcuni dovuta a molteplici fattori fra i quali importante è la scorretta alimentazione¹⁷⁰. Esiste una predisposizione genetica alla distruzione autoimmune delle cellule beta, molto verosimilmente per la trasmissione di geni che interessano la risposta immunitaria e che, in corso di una banale risposta del sistema immunitario a comuni agenti infettivi, causano una reazione anche verso le β cellule del pancreas, con la produzione di auto anticorpi. Tale predisposizione sarebbe però anche in relazione a fattori ambientali e dietetici quali assente o ridotto allattamento al seno, allattamento precoce con formule, introduzione precoce

e abbondante di proteine del latte vaccino, rapido e notevole aumento di peso nelle prime epoche della vita, obesità ecc.¹⁷¹⁻¹⁷³.

Il sistema immunitario che si auto-attiva nei confronti delle beta cellule pancreatiche in pazienti con diabete tipo 1, può, in una piccola percentuale di casi attivarsi anche contro altri organi. Questo è il motivo per il quale il 6% dei pazienti con diabete mellito tipo 1 può avere associata la celiachia o, in una percentuale quasi doppia, all'epoca della pubertà, la tiroidite autoimmune¹⁷³.

Diabete mellito di Tipo 2 (T2DM): è una malattia cronica poligenica i cui geni (presenti sul cromosoma 2, cromosoma 12, cromosoma 20, sul cromosoma 1, e sul cromosoma 6, in prossimità del sito HLA) e le rispettive mutazioni, peraltro di difficile identificazione, determinano l'espressione della malattia. Esiste anche un diabete monogenico noto anche come MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young - MODY) o diabete dell'adulto ad insorgenza giovanile, quando viene ereditata una o più mutazioni in un singolo gene. Sono attualmente conosciute 6 forme di MODY causate da mutazioni di geni differenti, che sono espressi tutti nelle β -cellule pancreatiche (MODY 1, MODY 2, MODY 3, MODY 4, MODY 5, MODY 6), ma il maggior numero di pazienti descritti (75-90%) appartiene alle classi MODY 2 e MODY 3, clinicamente differenti tra loro.

Il T2DM colpisce il 5-10% della popolazione dei Paesi industrializzati e rappresenta quasi il 90% di tutti i casi di diabete mellito: in Italia interessa il 4,5% della popolazione (53,1% maschi). Gli studi sulla trasmissione del diabete nelle famiglie hanno evidenziato che i geni determinano non solo chi svilupperà la malattia, ma anche quando, nel corso della vita, avverrà l'esordio. Le varianti genetiche e i SNP subiscono però influenze dall'ambiente, che incidono anche sulla resistenza all'insulina, e dal comportamento dei singoli soggetti dovuto a stress, esposizione ad inquinamento, esposizione a sostanze allergeniche, farmaci, droghe, eccessivo apporto nutrienti, alcool e/o bevande zuccherate, obesità che possono sia favorire sia ostacolare l'insorgere o meno della malattia e di complicanze più o meno gravi^{174,175}. Diversi studi hanno dimostrato l'efficacia di un intervento basato sulla dieta e sull'esercizio fisico nel ridurre l'incidenza di nuovi casi di T2DM e nel ridurre e/o ritardare il fabbisogno di terapie farmacologiche.

Nel grafico tridimensionale della Fig. 1, nel quale l'andamento orizzontale indica il progressivo invecchiamento, sono riportate le condizioni durante tutta la fase vitale di sei individui diversi (indicati con le lettere dalla A alla F) e la modificazione della predisposizione per l'insorgenza del diabete che questi hanno subito nel tempo a causa delle condizioni ambientali a cui sono sottoposti (asse di profondità).

Alla sinistra del grafico troviamo sull'ordinata la suscettibilità genetica alla malattia presente alla nascita, cioè insita nel genoma. Possiamo notare quindi che A rispetto ad F ha una percentuale di sviluppo della malattia molto inferiore e rimarrà tale per tutta la durata della vita, come si può vedere dall'asse a destra su cui sono indicati i sintomi del T2DM. Entrambi gli individui subiscono una influenza ambientale pressoché irrilevante, per lo meno molto minore rispetto a C, D ed E al centro del grafico.

Emerge pertanto evidente che: in alcuni casi è possibile controllare l'insorgenza e lo sviluppo della malattia agendo sull'alimentazione e lo stile di vita (casi C e D), mentre in altri le condizioni genotipiche determinano senza possibilità di scelta la sorte della salute (casi A ed F).

E' pertanto necessario accoppiare sempre un'analisi dei "genomi suscettibili" che possono essere "accesi", in base a conoscenze attuali e future, all'interazione di condizioni ambientali, e soprattutto all'alimentazione per chiarire il meccanismo nutrigenomico e cercare di condizionare il decorso della malattia¹⁷⁶.

Considerazioni conclusive

In moltissimi millenni, dall'*Ardipithecus ramidus* ominide vissuto 4 milioni e mezzo di anni fa, l'obiettivo principale della nutrizione è progressivamente evoluto. Inizialmente lo scopo essenziale era quello di saziare la fame, poi si è pensato che era necessario apportare energia al corpo e, successivamente di prevenire i deficit nutrizionali e le malattie carenziali per mantenere lo stato di salute^{177,178}. Dagli anni 1950, indagini epidemiologiche hanno evidenziato il ruolo della qualità degli alimenti nel condizionare lo stato di salute di intere popolazioni ed è emersa l'importanza della "Dieta mediterranea" per cui le popolazioni del Mediterraneo, per il fatto di assumere olio d'oliva come lipidi, molta frutta e verdura hanno meno patologie croniche-degenerative di altre popolazioni del Nord Europa^{7,178}. E' stato inoltre evidenziato che gli Esquimesi, nonostante la loro dieta povera di frutta e verdura e ricca di lipidi, rappresentati però da olio di pesce, presentano meno patologie cardiovascolari di altre popolazioni nordiche (179,180). Ugualmente i giapponesi, che vivevano nell'isola di Okinawa, hanno detenuto il maggior numero di centenari fino a circa 15 anni fa in quanto la loro dieta era basata su pesce, frutta, verdura, pochi grassi e sale con un apporto calorico più basso del 30% rispetto agli occidentali e apporto di flavonoidi otto volte superiore a quello degli Stati Uniti. In tali soggetti i livelli ematici di omocisteina e di colesterolo, importanti fattori di rischio cardiovascolare, erano i più bassi del mondo e la maggior parte delle persone aveva un indice di massa corporea compreso tra 18 e 22. Quando è stata abbandonata la dieta tradizionale e vi è stato un notevole aumento nel consumo di carne e grassi la longevità si è notevolmente ridotta avvicinandosi a quella dei paesi occidentali industrializzati^{181,182}.

Tali riscontri hanno portato nel corso degli anni a formulare delle raccomandazioni, valide per intere popolazioni e distinte per sesso ed età, senza però tenere in considerazione i possibili fattori di rischio del singolo individuo dovuti alla variabilità genetica¹⁸³.

Da qualche tempo con l'avvento della nutrigenomica, scienza che individua il corretto modo di alimentarsi in base ai geni e al DNA di ognuno di noi, si tende non solo ad evitare carenze nutrizionali ma, ancora prima del concepimento, a prevenire l'obesità, il diabete, le molteplici malattie croniche degenerative ecc.¹⁷⁶.

La nutrigenomica incomincia infatti a fornirci le prime indicazioni per un'alimentazione corretta, su misura per ogni singolo individuo, che può anche cambiare a seconda di come noi cambiamo e, con il diffondersi delle conoscenze, sfruttando al meglio le potenzialità dei cibi, tutti noi potremo mangiare in funzione del nostro genoma per cui gli specialisti in scienza dell'alimentazione dovranno diventare anche un po' genetisti determinando l'ennesima evoluzione del nutrizionista.

Gli studi di nutrigenomica si basano su di una verità ormai accertata: nessun individuo è uguale ad un altro: neanche a tavola. Questo perché ognuno di noi ha una miscela di geni buoni e cattivi (genotipo), ma l'imprin-

ting e il programmino, che abbiamo subito dal momento del concepimento all'epoca neonatale, il cibo che mangiamo, l'attività fisica che svolgiamo, le infezioni che subiamo, l'aria che respiriamo, le sostanze tossiche alle quali siamo esposti, e quindi il nostro stile di vita, determinano quanto queste vulnerabilità sono in grado di influenzare positivamente o meno la qualità e la durata della nostra vita (fenotipo).

La diversità degli esseri umani si attua grazie al fenomeno "magico" del polimorfismo che rappresenta la capacità di ogni gene di esprimersi in maniera diversa in ogni individuo, anche per quanto riguarda gli alimenti. Per tale motivo, vi possono essere soggetti che devono stare sempre attenti con la dieta e altri che mangiano fritti e nutella e non solo non ingrassano ma non sviluppano nemmeno quelle patologie metaboliche e cardiovascolari, degenerative o neoplastiche, correlate ad una alimentazione scorretta^{184, 185}. Ciò che ancora non sappiamo in anticipo è chi sono. Vale però per tutti la regola di evitare gli eccessi, gli additivi, i conservanti e cercare di assumere gli alimenti nello stato più naturale possibile in quanto secondo alcuni il 30% dei tumori sarebbe legato ad una alimentazione non corretta.

Inoltre se è oramai noto che numerosi geni si attivano o si disattivano in funzione soprattutto della tipologia del cibo ingerito incomincia ad emergere che la quantità ha la sua importanza. I geni sirtuine (SIRT1-7), ed in particolare il gene SIRT1 responsabile della lunghezza della vita nell'animale da esperimento, agirebbero in relazione alle calorie assunte con la dieta, per cui la restrizione calorica aumenta l'espressione di tale gene che allunga la vita (nei ratti del 25-30%). Si verificherebbe una riduzione del fattore nucleare NF-kB e del fattore di trascrizione AP-1, un aumento di enzimi antiossidanti, dei processi riparativi del DNA e della funzione immunitaria mentre un eccesso di calorie causa l'effetto opposto¹⁸⁶⁻¹⁸⁸.

La nutrigenomica, studiando gli effetti della nutrizione a livello molecolare e genetico, e stabilendo i legami esistenti fra polimorfismi e sviluppo di malattie legate all'alimentazione quali diabete, obesità, iperlipemie malattie croniche-degenerative potrà fornire indirizzi nutrizionali e consigli generali sempre più personalizzati sulla base del singolo profilo genetico per cercare di rimanere a lungo sani e giovani^{97,98,189}.

Con la dieta personalizzata gli alimenti potranno sempre più progredire verso alimenti funzionali, cioè ricchi di sostanze benefiche all'organismo, e alimenti nutraceutici che, svolgendo anche un'attività farmacologica preven- gono, secondo il profilo genetico, varie patologie. Questo senza assumere farmaci spesso responsabili di effetti collaterali e dannosi da un punto di vista biochimico in quanto non adatti al metabolismo del singolo individuo^{99,190}. I geni quindi determinano le nostre vulnerabilità ma ciascuno può diventare arbitro della propria salute tramite lo stile di vita e l'alimentazione (mirata), fattori che determinano la qualità e la durata della nostra vita (il fenotipo): attraverso il cibo possiamo entrare in uno stato di malattia, ma il cibo può concorrere a prevenirla o ad uscirne.

Le tecnologie e le conoscenze scientifiche di oggi confermano quanto, nel corso di millenni, hanno affermato i nostri illustri predecessori, dalla antica Cina all'India, da Ippocrate a Tito Lucrezio Caro, da Leonardo da Vinci a Diderot e a Feuerbach: non è stato scoperto nulla, stiamo solo dando conferma a quanto avevano, con saggezza, ripetutamente sostenuto.

L'affermazione di Ippocrate "la medicina è, in primo luogo, una terapia mediante alimenti, bevande ed esercizi, ossia ha il suo nucleo portante nella dietetica [...] il resto nel futuro sarà scoperto" è oggi un ulteriore stimolo a dipanare l'intricata matassa per sapere quali, come, quando e perché, nel

singolo individuo, alcuni alimenti possono condizionare, nel bene o nel male, la salute di ogni singola persona¹⁹¹.

In questa ottica la medicina assumerà sempre più la dimensione di “Medicina Predittiva” prevedendo dalla prima infanzia il rischio di determinate patologie durante il corso della vita fenomeno che, come rovescio di una medaglia, solleva però problemi etici e legali riguardanti fra l'altro il diritto alla privacy, le possibili discriminazioni anche da parte delle compagnie assicuratrici^{96,192,193}.

Bibliografia

- 1 Montanari M. *Alimentazione contadina nell'Alto Medioevo*. Napoli 1979.
- 2 Mazzini I. *Alimentazione e medicina nel mondo antico*. Da: Storia dell'alimentazione. Ed Laterza 1997: 191-200.
- 3 Di Sacco P, Serio M. *Odi et amo – Letà arcaica e la repubblica vol.1*. Ed. Mondadori Bruno 2005.
- 4 Cardini F. *Alimentazione e storia. Atti: Gli archivi per la storia dell'alimentazione*. Archivi di stato. Ministero Beni Culturali e Ambientali 1995: 25-39.
- 5 Flandrin JL, Montanari M. *Storia dell'alimentazione*. Editori Laterza 1997.
- 6 Montanari M. *Alimentazione e cultura nel Medioevo*. Roma-Bari 1988.
- 7 Marinelli P. *Forum: Agricoltura e qualità della vita*. Firenze 16 ottobre 2000
- 8 Keys A, Parlin RW. *Serum-cholesterol response to changes in dietary lipids*. Am J Clin Nutr. 1966;19:175-81.
- 9 Fidanza F, Puddu V, Imbimbo AB, et al. *Coronary heart disease in seven countries. VII. Five-year experience in rural Italy*. Circulation. 1970;41(4 Suppl):63-75.
- 10 Keys A, Menotti A, Aravanis C, et al., *The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years*. Prev.Med. 1984; 13:141-54.
- 11 Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, et al. *The diet and 15-year death rate in the Seven Countries Study*. Am. J. Epidemiol. 1986;124: 903-15.
- 12 de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, et al. *Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease*. Lancet. 1994;343:1454-59.
- 13 Kafatos A, Diacoutou A, Voukiklaris G. *Heart disease risk-factor status and dietary changes in the Cretan population over the past 30 years: the Seven Countries Study*. Am J Clin Nutr 1997;65:1882-86.
- 14 de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al. *Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study*. Circulation. 1999;99:779-85.
- 15 Kreeft AJ, Moen CJ, Porter G, et al., *Genomic analysis of the response of mouse models to high-fat feeding shows a major role of nuclear receptors in the simultaneous regulation of lipid and inflammatory genes*. Atherosclerosis 2005, 182, 249-57.
- 16 Panagiotakos DB, Polystiopi A, Papairakleous N, et al. *Long-term adoption of a Mediterranean diet is associated with a better health status in elderly people; a cross-sectional survey in Cyprus*. Asia Pac J Clin Nutr. 2007;16(2):331-7.
- 17 Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, et al. *Adherence to a mediterranean diet and survival in a greek population*. N Engl J Med 2003;348:2599-08.
- 18 Trichopoulou A, Bamia C, Trichopoulos D. *Mediterranean diet and survival among patients with coronary heart disease in Greece*. Arch Intern Med. 2005;165(8):929-35.
- 19 Perez-Jimenez F, Alvarez de Cienfuegos G, Badimon L, et al. *International conference on the healthy effect of virgin olive oil*. Eur J Clin Invest. 2005;35:421-4.
- 20 Stacewicz-Sapuntzakis M, Bowen PE. *Role of lycopene and tomato products in prostate health*. Biochim Biophys Acta. 2005;1740(2):202-5.
- 21 Zhang CX, Ho SC, Chen YM, et al. *Greater vegetable and fruit intake is associated with a lower risk of breast cancer among Chinese women*. Int J Cancer. 2009;125(1):181-8.
- 22 Barker DJ, Osmond C. *Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales*. Lancet. 1986;1(8489):1077-81.
- 23 Barker DJ. *Childhood causes of adult diseases*. Arch Dis Child. 1988;63(7):867-9.
- 24 Barker DJ. *The fetal and infant origins of adult disease*. BMJ. 1990;301-11.
- 25 Barker DJ, Osmond C, Golding J, et al. *Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease*. BMJ. 1989;298(6673):564-7.
- 26 Chan LL, Sébert SP, Hyatt MA, et al. *Effect of maternal nutrient restriction from early to mid gestation on cardiac function and metabolism after adolescent-onset obesity*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2009;296(5):R1455-63.
- 27 Prescott SL, Clifton V. *Asthma and pregnancy: emerging evidence of epigenetic interactions in utero*. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2009;9(5):417-26.
- 28 Barker DJ, Winter PD, Osmond C, et al. *Weight in infancy and death from ischaemic heart disease*. Lancet. 1989;2 (8663):577-80
- 29 Barker DJ, Osmond C, Law CM. *The intrauterine and early postnatal origins of cardiovascular disease and chronic bronchitis*. J Epidemiol Community Health. 1989;43(3):237-40.
- 30 Barker DJ. *The intrauterine origins of cardiovascular and obstructive lung disease in adult life. The Marc Daniels Lecture 1990*. J R Coll Physicians Lond. 1991;25(2):129-33.
- 31 Briana DD, Malamitsi-Puchner A. *Intrauterine growth restriction and adult disease: the role of adipocytokines*. Eur. J. Endocrinol. 2009; 160(3): 337 - 47.
- 32 Reik W, Walter J. *Genomic imprinting: parental influence on the genome*. Nat Rev genet. 2001;2:21-32.
- 33 Lucas A. *The developmental origins of adult health and well-being*. Adv Exp Med Biol. 2005;569:13-5.
- 34 Hales CN, Barker DJ. *Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis*. Diabetologia. 1992;35(7):595-01.
- 35 Criscuolo F, Monaghan P, Nasir L, et al. *Early nutrition and phenotypic development: 'catch-up' growth leads to elevated metabolic rate in adulthood*. Proc Biol Sci. 2008;275(1642):1565-70.
- 36 Ibáñez L, Lopez-Bermejo A, Suárez L, et al. *Visceral adiposity without oerweight in children born small for gestational age*. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(6):2079-83.
- 37 Ibanez L, Sebastiani G, Lopez-Bermejo A, et al. *Gender specificity of body adiposity and Circulating Adiponectin, Visfatin, Insulin, and Insulin Growth Factor-I at Term Birth: Relation to Prenatal Growth*. J. Clin. Endocrinol. Metab., July 1, 2008; 93(7): 2774 - 78.
- 38 Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, et al. *Abdominal fat partitioning and high-molecular-weight adiponectin in short children born small for gestational age*. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(3):1049-52.
- 39 Labayen I, Ruiz JR, Vicente-Rodríguez G, et al. *Early life programming of abdominal adiposity in adolescents; The HELENA study*. Diabetes Care. 2009;32(11):2120-2.
- 40 Dotsch J, Plank C, Amann K, et al. *The implications of fetal programming of glomerular number and renal function*. J Mol Med. 2009;87(9):841-8.

- 41 Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, et al. *Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis*. JAMA. 2009;301(6):636-50.
- 42 Simmons R. *Perinatal programming of obesity*. Semin Perinatol. 2008;32(5):371-4.
- 43 Du M, Yan X, Tong JF, et al. *Obesity, Inflammation, and Fetal Skeletal Muscle Development*. Biol Reprod. 2010;82(1):4-12.
- 44 Barker DJ. *In utero programming of chronic disease*. Clin Sci (Lond) 1998;95:115-28.
- 45 Monk D, Moore GE. *Intrauterine growth restriction-genetic causes and consequences*. Seminars in fetal and neonatal medicine. 2004;9:371-78.
- 46 De Moura EG, Passos MC. *Neonatal programming of body weight regulation and energetic metabolism*. Biosci Rep. 2005 ;25:251-69.
- 47 Bursztyjn M, Ariel I. *Maternal-fetal deprivation and the cardiometabolic syndrome*. J Cardiometab Syndr. 2006;1:141-5.
- 48 Cutfield WS Hofman PL, Mitchell M, et al. *Could epigenetics play a role in the developmental origins of health and disease?* Pediatric Research 2007;61:68R-75R.
- 49 Liotto N, Miozzo M, Giannini ML, et al. *Nutrizione nelle prime epoche della vita : ruolo della genetica e dell' epigenetica*. Ped. Med. Chir. 2009, 31: 65-71.
- 50 Ravelli AC, van Der Meulen JH, Osmond C, et al. *Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally*. Am J Clin Nutr. 1999;70(5):811-6.
- 51 Hart N. *Famine, maternal nutrition and infant mortality: a re-examination of the Dutch Hunger Winter*. Population Studies, 1993;47:27-46.
- 52 Ribeiro MD, Stein Z, Susser M, et al. *Prenatal starvation and maternal blood pressure near delivery*. Am J Clin Nutr. 1982 ;35:535-41.
- 53 Neugebauer R, Hoek H W, Susser E. *Prenatal exposure to wartime famine and development of - antisocial personality disorder in early adulthood*. JAMA 1999;282:455-62.
- 54 Elias S, Peeters P, Grobbee D, et al. *Breast cancer risk after caloric restriction during the 1944-1945 Dutch famine*. J Natl Cancer Inst 2004;96:539-46.
- 55 Zeisel SH. *Epigenetic mechanisms for nutrition determinants of later health outcomes*. Am J Clin Nutr. 2009;89(5):1488S-93S.
- 56 Goh YI, Bollano E, Einarson TR, et al. *Prenatal multivitamin supplementation and rates of pediatric cancers: a meta-analysis*. Clin Pharmacol Ther. 2007;81(5):685-91.
- 57 Ramón R, Ballester F, Iñiguez C, et al. *Vegetable but not fruit intake during pregnancy is associated with newborn anthropometric measures*. J Nutr. 2009;139(3):561-7.
- 58 Chatzi L, Torrent M, Romieu I, et al. *Mediterranean diet in pregnancy is protective for wheeze and atopy in childhood*. Thorax. 2008;63(6):507-13.
- 59 Kim JH, Ellwood PE, Asher MI. *Diet and asthma: looking back, moving forward*. Respir Res. 2009;10:49.
- 60 Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, et al. *Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study*. Lancet. 2006;367(9504):36-43.
- 61 Lagercrantz H, Slotkin TA. The "stress" of being born. Sci Am 1986;254: 100-7.
- 62 Olver RE, Walters DV, Wilson SM. *Developmental regulation of lung liquid transport*. Annu Rev Physiol 2004;66: 77-101.
- 63 Yektaei-Karin E, Moshfegh A, Lundahl J . *The stress of birth enhances in vitro spontaneous and IL-8-induced neutrophil chemotaxis in the human newborn*. Pediatr Allergy Immunol 2007;18:643-51.
- 64 Lee YM, D'Alton ME. *Cesarean delivery on maternal request: maternal and neonatal complications*. Curr Opin Obstet Gynecol 2008;20: 597-601.
- 65 Metsala J, Kilkkinen A, Kaila M, et al. *Perinatal factors and the risk of asthma in childhood – a population-based register study in Finland*. Am J Epidemiol 2008;168: 170-8.
- 66 Roduit C, Scholtens S, de Jongste JC, et al. *Asthma at 8 years of age in children born by caesarean section*. Thorax 2009;64: 107-13
- 67 Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, et al. *A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma*. Clin Exp Allergy. 2008;38(4):629-33.
- 68 Pistiner M, Gold DR, Abdulkerim H, et al. *Birth by cesarean section, allergic rhinitis, and allergic sensitization among children with a parental history of atopy*. J Allergy Clin Immunol. 2008;122:274-9.
- 69 Cardwell CR, Stene LC, Joner G, et al. *Caesarean section is associated with an increased risk of childhood onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies*. Diabetologia 2008;51:726-35.
- 70 Kaye SA, Robison LL, Smithson WA, et al. *Maternal reproductive history and birth characteristics in childhood acute lymphoblastic leukemia*. Cancer 1991;68: 1351-5.
- 71 Cnattingius S, Zack M, Ekblom A, et al. *Prenatal and neonatal risk factors for childhood myeloid leukemia*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1995;4:441-5.
- 72 Cook MB, Graubard BI, Rubertone MV, et al. *Perinatal factors and the risk of testicular germ cell tumors*. Int J Cancer 2008;122: 2600-6.
- 73 Strahl BD, Allis CD. *The language of covalent histone modifications*. Nature 2000;403: 41-5.
- 74 Welberg LA, Seckl JR. *Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of the brain*. J Neuroendocrinol 2001;13:113-28.
- 75 Reik W, Dean W. *Back to the beginning*. Nature 2002;420:127.
- 76 Dennis C. *Epigenetics and disease: altered states*. Nature 2003;421: 686-8.
- 77 Fish EW, Shahrokh D, Bagot R, et al. *Epigenetic programming of stress responses through variations in maternal care*. Ann NY Acad Sci 2004;1036:167-80.
- 78 Schlinzig T, Johansson S, Gunnar A, et al. *Epigenetic modulation at birth - altered DNA-methylation in white blood cells after Caesarean section*. Acta Paediatr. 2009;98(7):1096-9.
- 79 Szyf M, McGowan P, Meaney MJ. *The social environment and the epigenome*. Environ Mol Mutagen. 2008;49(1):46-60.
- 80 Feng J, Fouse S, Fan G. *Epigenetic regulation of neural gene expression and neuronal function*. Pediatr Res 2007;61:58R-63R.
- 81 Waterland RA, Jirtle RL. *Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation*. Mol Cell Biol 2003;23:5293-300.
- 82 Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, et al. *Epigenetic programming by maternal behavior*. Nat Neurosci 2004;7: 847-54.
- 83 Ozanne SE, Constancia M. *Mechanisms of disease: the developmental origins of disease and the role of the epigenotype*. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2007;3: 539-46.
- 84 McGowan PO, Sasaki A, Huang TC, et al. *Promoter-wide hypermethylation of the ribosomal RNA gene promoter in the suicide brain*. PLoS ONE 2008;3: e2085.
- 85 Poulter MO, Du L, Weaver IC, et al. *GABAA receptor promoter hypermethylation in suicide brain: implications for the involvement of epigenetic processes*. Biol Psychiatry. 2008;64(8):645-52.
- 86 Szyf M. *Early life, the epigenome and human health*. Acta Paediatr. 2009;98(7):1082-4.

- 87 Weaver IC, Champagne FA, Brown SE, et al. *Reversal of maternal programming of stress responses in adult offspring through methyl supplementation: altering epigenetic marking later in life.* J Neurosci 2005;25:11045-54.
- 88 Saha RN, Pahan K. *HATs and HDACs in neurodegeneration: a tale of disconcerted acetylation homeostasis.* Cell Death Differ 2006;13:539-50.
- 89 Weaver IC. *Epigenetic effects of glucocorticoids.* Semin Fetal Neonatal Med. 2009;14(3):143-50.
- 90 Szyf M. *Epigenetic therapeutics in autoimmune disease.* Clin Rev Allergy Immunol. 2009 Jul 31. [Epub ahead of print]
- 91 Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al. *The sequence of the human genome.* Science 2001;291:1304-51.
- 92 DellaPenna D. *Nutritional genomics: manipulating plant micronutrients to improve human health.* Science. 1999;285(5426):375-9.
- 93 Kaput J, Rodriguez RL. *Nutritional genomics: the next frontier in the post-genomic era.* Physiol Genomics. 2004;16(2):166-77.
- 94 Wilcken B, Wiley V, Hammond J, et al. *Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry.* N Engl J Med 2003;348:2304-12.
- 95 Virgili F, Perozzi G. *How does nutrigenomics impact human health?* Life, May 2008;60(5):341-344
- 96 Panagiotou G, Nielsen J. *Nutritional systems biology: definitions and approaches.* Annu Rev Nutr. 2009;29:329-39.
- 97 Kaput J. *Diet-disease gene interactions.* Nutrition. 2004;20(1):26-31.
- 98 Fay LB, German JB. *Personalizing foods: is genotype necessary?* Curr Opin Biotechnol. 2008;19:121-8.
- 99 Subbiah MT. *Understanding the nutrigenomic definitions and concepts at the food-genome junction.* OMICS. 2008;12(4):229-35.
- 100 Ruvolo M. *Comparative primate genomics: the year of the chimpanzee.* Curr Opin Genet Dev. 2004;14(6):650-6.
- 101 Khaitovich P, Hellmann I, Enard W, et al. *Parallel patterns of evolution in the genomes and transcriptomes of humans and chimpanzees.* Science. 2005;309(5742):1850-4.
- 102 Patterson N, Richter DJ, Gnerre S, et al. *Genetic evidence for complex speciation of humans and chimpanzees.* Nature. 2006;441(7097):1103-8.
- 103 Bracha HS. *Human brain evolution and the "Neuroevolutionary time-depth principle": Implications for the reclassification of fear-circuitry-related traits in DSM-V and for studying resilience to warzone-related posttraumatic stress disorder.* Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2006;30(5):827-53.
- 104 Caramia G. *Come il Pediatra può integrare i fitoterapici con i farmaci di sintesi.* Pediat.Prev.& Soc.2007;2:96-110.
- 105 Caramia G. *L'olio extravergine d'oliva nell'infanzia alimento preventivo fra mito e scienza.* Pediat.Prev.& Soc.2006;1 Sup.2:99-111.
- 106 Covas MI. *Bioactive effects of olive oil phenolic compounds in humans: reduction of heart disease factors and oxidative damage.* Inflammopharmacology. 2008;16(5):216-8.
- 107 Sofi F, Cesari F, Abbate R, et al. *Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis.* BMJ. 2008;337:a1344.
- 108 Muñoz MA, Fito M, Marrugat J, et al. *Adherence to the Mediterranean diet is associated with better mental and physical health.* Br J Nutr. 2009;101:1821-7
- 109 Carluccio MA, Siculella L, Ancora MA, et al. *Olive oil and red wine antioxidant polyphenols inhibit endothelial activation: antiatherogenic properties of Mediterranean diet phytochemicals.* Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2003;23:622-29.
- 110 Caramia G. *Olio d'oliva e medicina preventiva: dalla leggenda alle evidenze scientifiche.* Pediatria Preventiva & Sociale. 2009 in press.
- 111 Hamdi HK, Castellon R. *Oleuropein, a non-toxic olive iridoid, is an anti-tumor agent and cytoskeleton disruptor.* Biochem Biophys Res Commun. 2005;334(3):769-78.
- 112 Beauchamp GK, Keast RS, Morel D, et al. *Phytochemistry: ibuprofen-like activity in extra-virgin olive oil.* Nature. 2005;437(7055):45-6.
- 113 Mensink RP, Zock PL, Kester AD, et al. *Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials.* Am J Clin Nutr 2003;77:1146-155
- 114 Fitó M, de la Torre R, Farré-Albaladejo M, et al. *Bioavailability and antioxidant effects of olive oil phenolic compounds in humans: a review.* Ann Ist Super Sanità. 2007;43(4):375-81.
- 115 konstantinidou V, khymenets O, Fito M, et al. *Characterization of human gene expression changes after olive oil ingestion: an exploratory approach.* Folia Biologica (Praha) 2009;55: 85-91.
- 116 Khymenets O, Fitó M, Covas MI, et al. *Mononuclear cell transcriptome response after sustained virgin olive oil consumption in humans: an exploratory nutrigenomics study.* OMICS. 2009;13(1):7-19.
- 117 Zhang WJ, Bird KE, McMillen TS, et al. *Dietary alpha-lipoic acid supplementation inhibits atherosclerotic lesion development in apolipoprotein E-deficient and apolipoprotein E/low-density lipoprotein receptor-deficient mice.* Circulation 2008;117: 421-28.
- 118 Ge K, Cho YW, Guo H, et al. *Alternative mechanisms by which mediator subunit MED1/TRAP220 regulates peroxisome proliferator-activated receptor gamma-stimulated adipogenesis and target gene expression.* Mol Cell Biol 2008;28:1081-91.
- 119 Duan SZ, Ivashchenko CY, Usher MG, et al. *PPAR-gamma in the cardiovascular system.* PPAR Res 2008;2008: 745804.
- 120 Choudhary S, Xiao T, Vergara LA, et al. *Role of aldehyde dehydrogenase isozymes in the defense of rat lens and human lens epithelial cells against oxidative stress.* Invest Ophthalmol Vis Sci 2005;46:259-67.
- 121 Martinon F. *Orchestration of pathogen recognition by inflammasome diversity: variations on a common theme.* Eur J Immunol 2007;37:3003-06.
- 122 Imai K, Suga K, Nakachi K. *Cancer-preventive effects of drinking green tea among a Japanese population.* Prev Med. 1997;26(6):769-75.
- 123 Kuriyama S, Shimazu T, Ohmori K, et al. *Green tea consumption and mortality due to cardiovascular disease, cancer, and all causes in Japan: the Ohsaki study.* JAMA. 2006;296:1255-65.
- 124 Wang CZ, Mehendale SR, Yuan CS. *Commonly used antioxidant botanicals: active constituents and their potential role in cardiovascular illness.* Am J Chin Med. 2007;35(4):543-58.
- 125 Antonello M, Montemurro D, Bolognesi M, et al. *Prevention of hypertension, cardiovascular damage and endothelial dysfunction with green tea extracts.* Am J Hypertens. 2007;20(12):1321-8.
- 126 Boehm K, Borrelli F, Ernst E, et al. *Green tea (Camellia sinensis) for the prevention of cancer.* Cochrane Database Syst Rev. 2009;(3):CD005004.
- 127 Kuzuhara T, Tanabe A, Sei Y, et al. *Synergistic effects of multiple treatments, and both DNA and RNA direct bindings on, green tea catechins.* Mol Carcinog. 2007;46(8):640-5.
- 128 Patra SK, Rizzi F, Silva A, et al. *Molecular targets of (-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG): specificity and interaction with membrane lipid rafts.* J Physiol Pharmacol. 2008;59 Suppl 9:217-35.
- 129 Udani JK, Singh BB, Barrett ML, et al. *Evaluation of Mangosteen juice blend on biomarkers of inflammation in obese subjects: a pilot, dose finding study.* Nutr J. 2009;8:48.
- 130 Obolskiy D, Pischel I, Siriwatanametanon N, et al. *Garcinia mangostana L.: a phytochemical and pharmacological review.* Phytother Res. 2009;23(8):1047-65.

- ¹³¹ Bumrungpert A, Kalpravidh RW, Suksamrarn S, et al. *Bioaccessibility, bio-transformation, and transport of alpha-mangostin from Garcinia mangostana (Mangosteen) using simulated digestion and Caco-2 human intestinal cells*. Mol Nutr Food Res. 2009;53 Suppl 1:S54-61.
- ¹³² Pedraza-Chaverri J, Cárdenas-Rodríguez N, Orozco-Ibarra M, et al. *Medicinal properties of mangosteen (Garcinia mangostana)*. Food Chem Toxicol. 2008;46(10):3227-39.
- ¹³³ Tewtrakul S, Wattanapiromsakul C, Mahabusarakam W. *Effects of compounds from Garcinia mangostana on inflammatory mediators in RAW264.7 macrophage cells*. J Ethnopharmacol. 2009;121(3):379-82.
- ¹³⁴ Riscoe M, Kelly JX, Winter R. *Xanthones as antimalarial agents: discovery, mode of action, and optimization*. Curr Med Chem. 2005;12(21):2539-49.
- ¹³⁵ Pedraza-Chaverri J, Reyes-Fermin LM, Nolasco-Amaya EG, et al. *ROS scavenging capacity and neuroprotective effect of alpha-mangostin against 3-nitropropionic acid in cerebellar granule neurons*. Exp Toxicol Pathol. 2009;61(5):491-01.
- ¹³⁶ Rahimi R, Mozaffari S, Abdollahi M. *On the use of herbal medicines in management of inflammatory bowel diseases: a systematic review of animal and human studies*. Dig Dis Sci. 2009;54(3):471-80.
- ¹³⁷ Kondo M, Zhang L, Ji H, et al. *Bioavailability and antioxidant effects of a xanthone-rich Mangosteen (Garcinia mangostana) product in humans*. J Agric Food Chem. 2009;57(19):8788-92.
- ¹³⁸ Bumrungpert A, Kalpravidh RW, Chitchumroonchokchai C, et al. *Xanthones from mangosteen prevent lipopolysaccharide-mediated inflammation and insulin resistance in primary cultures of human adipocytes*. J Nutr. 2009;139(6):1185-91.
- ¹³⁹ Yamakuni T, Aoki K, Nakatani K, et al. *Garcinone B reduces prostaglandin E2 release and NF-kappaB-mediated transcription in C6 rat glioma cells*. Neurosci Lett 2006, 394(3):206-10.
- ¹⁴⁰ Pérez-Rojas JM, Cruz C, García-López P, et al. *Renoprotection by alpha-mangostin is related to the attenuation in renal oxidative/nitrosative stress induced by cisplatin nephrotoxicity*. Free Radic Res. 2009;43(11):1122-32.
- ¹⁴¹ Kunnumakkara AB, Anand P, Aggarwal BB. *Curcumin inhibits proliferation, invasion, angiogenesis and metastasis of different cancers through interaction with multiple cell signaling proteins*. Cancer Letters 2008;269:199-25
- ¹⁴² Aggarwal BB, Kunnumakkara AB, Harikumar KB, et al. *Potential of spice-derived phytochemicals for cancer prevention*. Planta Med. 2008;74(13):1560-9.
- ¹⁴³ Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, et al. *Bioavailability of curcumin: problems and promises*. Mol Pharm. 2007;4(6):807-18.
- ¹⁴⁴ Aggarwal BB, Harikumar KB. *Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases*. Int J Biochem Cell Biol. 2009;41:40-59
- ¹⁴⁵ Graham A. *Curcumin adds spice to the debate: lipid metabolism in liver disease*. Br J Pharmacol. 2009;145 - 157(8):1352-3.
- ¹⁴⁶ Jurenka JS. *Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of Curcuma longa: a review of preclinical and clinical research*. Altern Med Rev. 2009;14(2):141-53..
- ¹⁴⁷ Aggarwal BB, Sung B. *Pharmacological basis for the role of curcumin in chronic diseases: an age-old spice with modern targets*. Trends Pharmacol Sci. 2009;30(2):85-94.
- ¹⁴⁸ Ravindran J, Prasad S, Aggarwal BB. *Curcumin and cancer cells: how many ways can curry kill tumor cells selectively?* AAPS J. 2009;11(3):495-10.
- ¹⁴⁹ Kurien BT, Scofield RH. *Curry spice curcumin and prostate cancer*. Mol Nutr Food Res.2009;53:939-40.
- ¹⁵⁰ Basile V, Ferrari E, Lazzari S, et al. *Curcumin derivatives: Molecular basis of their anti-cancer activity*. Biochem Pharmacol. 2009;78(10):1305-15.
- ¹⁵¹ Hernell O, West C. *Do we need personalized recommendations for infants at risk of developing disease?* Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program. 2008;62:239-49.
- ¹⁵² Gorduza EV, Indrei LL, Gorduza VM. *Nutrigenomics in postgenomic era*. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2008;112(1):152-64.
- ¹⁵³ 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: 275-85
- ¹⁵⁴ Locksmith G.J., Duff P. *Preventing neural tube defects: the importance of periconceptional folic acid supplements*. Obstet Gynecol 1998;91:1027-34
- ¹⁵⁵ U.S. Preventive Services Task Force. *Folic acid for the prevention of neural tube defects: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement*. Ann Intern Med. 2009;150(9):626-31.
- ¹⁵⁶ Karpinski P, Ramsey D, Grzebieniak Z, et al. *The CpG island methylator phenotype correlates with long-range epigenetic silencing in colorectal cancer*. Mol Cancer Res. 2008;6: 585-91.
- ¹⁵⁷ Kuokkanen M, Kokkonen J, Enattah NS, et al. *Mutations in the translated region of the lactase gene (LCT) underlie congenital lactase deficiency*. Am J Hum Genet. 2006;78(2):339-44.
- ¹⁵⁸ Torniainen S, Freddara R, Routi T, et al. *Four novel mutations in the lactase gene (LCT) underlying congenital lactase deficiency (CLD)*. BMC Gastroenterol. 2009;9:8.
- ¹⁵⁹ Enattah NS, Sahi T, Savilahti E, et al. *Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia*. Nat Genet. 2002;30(2):233-7.
- ¹⁶⁰ Järvelä I, Torniainen S, Kolho KL. *Molecular genetics of human lactase deficiencies*. Ann Med. 2009;41(8):568-75.
- ¹⁶¹ Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A, et al. *Statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: the younger, the better*. Circulation. 2007;116(6):664-8.
- ¹⁶² Kwiterovich PO. *Recognition and management of dyslipidemia in children and adolescents*. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(11):4200-9.
- ¹⁶³ Jones JL, Lakasing E, Archontakis S. *Managing familial hypercholesterolaemia*. Practitioner. 2009;253(1719):28-31.
- ¹⁶⁴ Mehta PK, Baer J, Nell C, et al. *Low-density lipoprotein apheresis as a treatment option for hyperlipidemia*. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2009;11(4):279-88.
- ¹⁶⁵ Ludvigsson JF, Brandt L, Montgomery SM. *Symptoms and signs in individuals with serology positive for celiac disease but normal mucosa*. BMC Gastroenterol. 2009;9:57.
- ¹⁶⁶ Zawahir S, Safta A, Fasano A. *Pediatric celiac disease*. Curr Opin Pediatr. 2009;21(5):655-60.
- ¹⁶⁷ Ivarsson A, Persson LA, Nyström L, et al. *Epidemic of coeliac disease in Swedish children*. Acta Paediatr. 2000;89(2):165-71.
- ¹⁶⁸ Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, et al. *Breast-feeding protects against celiac disease*. Am J Clin Nutr. 2002;75(5):914-21.
- ¹⁶⁹ Olsson C, Hernell O, Hörnell A, et al. *Difference in celiac disease risk between Swedish birth cohorts suggests an opportunity for primary prevention*. Pediatrics. 2008;122(3):528-34.
- ¹⁷⁰ Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G; EURO-DIAB Study Group. *Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study*. Lancet. 2009;373(9680):2027-33.
- ¹⁷¹ Ziegler AG, Schmid S, Huber D, et al. *Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies*. JAMA. 2003;290(13):1721-8.
- ¹⁷² Wahlberg J, Vaarala O, Ludvigsson J; ABIS-study group. *Dietary risk factors for the emergence of type 1 diabetes-related autoantibodies in 21/2 year-old Swedish children*. Br J Nutr. 2006;95(3):603-8.

- ¹⁷³ Holmberg H, Wahlberg J, Vaarala O, et al. *Short duration of breast-feeding as a risk-factor for beta-cell autoantibodies in 5-year-old children from the general population.* Br J Nutr. 2007;97(1):111-6.
- ¹⁷⁴ Kaput J, Dawson K. *Complexity of type 2 diabetes mellitus data sets emerging from nutrigenomic research: a case for dimensionality reduction?* Mutat Res. 2007;622(1-2):19-32.
- ¹⁷⁵ Kaput J, Noble J, Hatipoglu B, et al. *Application of nutrigenomic concepts to Type 2 diabetes mellitus.* Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases. 2007;17: 89-103.
- ¹⁷⁶ Kaput J. *Nutrigenomic research for personalized nutrition and medicine.* Current Opinion in Biotechnology. 2008;19:110-20.
- ¹⁷⁷ Gibbons A. *Ardipithecus ramidus.* Science. 2009;326(5960):1598-9.
- ¹⁷⁸ WHO. *Healthy nutrition.* WHO, 1988. Copenhagen.
- ¹⁷⁹ Caramia G. *Gli acidi grassi essenziali omega-6 e omega-3:dalla loro scoperta al loro impiego in terapia.* Minerva Pediatr. 2008;60:219-33.
- ¹⁸⁰ Caramia G. *Omega-3: dall'olio di fegato di merluzzo alla nutrigenomica.* Minerva Pediatr. 2008;60(4): 443-55.
- ¹⁸¹ Yanagishita M, Guralnik JM. *Changing mortality patterns that led life expectancy in Japan to surpass Sweden's: 1972-1982.* Demography. 1988;25(4):611-24
- ¹⁸² Miyagi S, Iwama N, Kawabata T, et al. *Longevity and diet in Okinawa, Japan: the past, present and future.* Asia Pac J Public Health. 2003;15 Suppl:S3-9.
- ¹⁸³ Food and Nutrition Board: *Dietary reference intakes for energy carbohydrate, fiber fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids (Macronutrients).* Washington, National Academic Press, 2002.
- ¹⁸⁴ Gibney MJ, Gibney ER. *Diet, genes and disease: implications for nutrition policy.* Proc Nutr Soc. 2004;63(3):491-500.
- ¹⁸⁵ Ferguson LR, Philpott M. *Nutrition and mutagenesis.* Annu Rev Nutr. 2008;28:313-29.
- ¹⁸⁶ Brunet A, Sweeney LB, Sturgill JF, et al. *Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase.* Science 2004;303(5666):2011-5.
- ¹⁸⁷ Heilbronn LK, de Jonge L, Frisard MI, et al. *Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: a randomized controlled trial.* Jama 2006;295(13):1539-48.
- ¹⁸⁸ Fernandes G. *Progress in nutritional immunology.* Immunol Res. 2008;40(3):244-61.
- ¹⁸⁹ Stover PJ, Caudill MA. *Genetic and epigenetic contributions to human nutrition and health: managing genome-diet interactions.* J Am Diet Assoc. 2008;108(9):1480-7.
- ¹⁹⁰ Ferguson LR. *Nutrigenomics approaches to functional foods.* J Am Diet Assoc.2009;109(3):452-8.
- ¹⁹¹ Ghosh D. *Future perspectives of nutrigenomics foods: benefits vs. risks.* Indian J Biochem Biophys. 2009;46(1):31-6.
- ¹⁹² Bergmann MM, Görman U, Mathers JC. *Bioethical considerations for human nutrigenomics.* Annu Rev Nutr. 2008;28:447-67
- ¹⁹³ Reilly PR, Debusk RM. *Ethical and legal issues in nutritional genomics.* J Am Diet Assoc. 2008;108(1):36-40.