



ATTI

Convegno nazionale congiunto **82° convegno SIBS** **4° convegno ARNA**

NUTRIZIONE E BIOLOGIA SPERIMENTALE NELLA RICERCA UMANA ED ANIMALE



Cagliari 8-10 Ottobre 2009
Cittadella dei Musei
Piazza Arsenale



ALIMENTI NELL'ETÀ EVOLUTIVA, PATOLOGIE NELL'ADULTO E LA NUTRIGENOMICA

Giuseppe Caramia

Primario Emerito di Pediatria e Neonatologia, Azienda Ospedaliera Specializzata Materno Infantile
"G.Salesi" – Ancona, Italia.

e-mail: caramiagm@libero.it;

www.bambinoprogettosalute.it

<http://www.bambinoprogettosalute.blogspot.com>;

<http://www.gravita-zero.org>

Nutrienti ed indagini epidemiologiche

Il fisiologo ed epidemiologo Ancel Keys (1904-2004), negli anni '50-60, ha dato inizio ad importanti studi combinando fisiologia, nutrizionismo, epidemiologia e prevenzione con un'indagine prospettica il "Seven Countries Study" (1). Ha così evidenziato che, le popolazioni con la dieta mediterranea (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, dove la dieta è ricca di grassi saturi (burro, margarine, strutto, latte e suoi derivati, carni rosse) (1). 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. La DM riduce sia alcuni fattori di rischio, ipercolesterolemia, aterosclerosi ed ipertensione, sia la mortalità per malattie cardiovascolari, ed anche la mortalità totale (2). Il VOO, pilastro per la sua composizione della DM fino dalla prima infanzia, protegge le arterie e previene alcune forme di tumore con il concorso di legumi, per le notevoli quantità di vitamine A e C, di sali minerali quali calcio, fosforo, ferro, potassio e lecitina, di carote, in quanto ricche di betacarotene e glutazione, potenti antiossidanti, che prevengono l'invecchiamento della pelle e della retina e proteggono le mucose delle vie aeree, riducendo il rischio di infezioni, di pomodori, soprattutto se maturi e in stagione, importanti riserve di vitamina E, C, flavonoidi e di carotenoidi, fra i quali il licopene che limita l'espressione dei geni responsabili di tumori, in particolare quello della prostata, di broccoli che hanno un 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, delle arance, ricche di vitamina C e quelle rosse anche di antocianine, potenti antiossidanti e stimolanti il sistema immunitario, che proteggono il sistema cardiovascolare e l'apparato respiratorio.

Alla fine degli anni '80 sono iniziate indagini epidemiologiche retrospettive sulle relazioni fra la mortalità negli anni 1968-78 e mortalità neonatale e post-natale negli anni 1911-1925, e quindi fra la mortalità per coronaropatia ischemica dell'adulto e il basso peso alla nascita, evidenziando che le malattie dell'adulto possono trovare origine in turbe nutrizionali in epoca fetale e neonatale (3)

Tale fenomeno, indicato con il termine '*fetal programming*', è dovuto al fatto che se la richiesta nutrizionale del feto eccede la disponibilità, questi si adatta all'ambiente, con conseguente malnutrizione. La ridotta nutrizione in periodi critici induce il feto a risparmiare energie cioè a crescere poco per preservare i tessuti nobili e promuovere la sopravvivenza

mettendo però in atto modifiche della fisiologia e del metabolismo che divengono permanenti o “programmate” (4). I danni di una crescita intrauterina non adeguata si associano ad una ridotta crescita sia pancreatica 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 e ipertensione, in particolare nei soggetti obesi (5).

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. (6)

In particolare la malnutrizione materna soprattutto nelle prime fasi della gestazione, ed anche nel terzo trimestre, come sarebbe avvenuto durante l’inverno di “fame Olandese” (quando le persone hanno avuto a disposizione una razione di 300-600 Kcal/die), non solo causa un ritardo di crescita, ma determina alterazioni stabili del fenotipo con effetti a breve e lunga distanza rappresentati da una maggiore mortalità nel periodo postnatale e da effetti tardivi, caratterizzati da una maggiore suscettibilità allo sviluppo di patologie croniche quali obesità, intolleranza glucidica, malattie cardiovascolari croniche, ipertensione, maggior frequenza di disturbi comportamentali nei ragazzi, aumentato rischio di tumore al seno (7).

Si deve quindi dedurre che lo stato di salute fin dall’inizio della vita non dipende solo da alterazioni nella sequenza genomica, ma anche dall’ambiente ed in particolare da alcuni nutrienti, tra i quali vitamina B12, B6, metionina, folati ecc. che possono modulare la metilazione del DNA, il codice isotopico e il rimodellamento della cromatina, meccanismi di regolazione epigenetica nell’espressione e nella trascrizione dei geni, modificando così il rischio di sviluppare varie patologie.

Un fattore ambientale, che può alterare un importante aspetto fisiologico dei primi attimi della vita, è la modalità del parto. E’ oramai noto che se il parto avviene per taglio cesareo (PC) 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 nascita(8-10). Inoltre, lo stress alla nascita nel PC è improvviso e non graduale e il neonato si adatta con difficoltà alla vita extra uterina evidenziando spesso disturbi prevalentemente cardiorespiratori di solito di breve durata (8-10). Recentemente però alcune indagini hanno evidenziato che i nati da PC presentano, nel corso degli anni, un aumentato rischio per malattie quali asma, allergia, diabete mellito tipo 1, leucemia e tumori testicolari (10). I meccanismi di tali eventi non sono noti, ma vi sono fondati motivi per ritenere che un anomalo stress perinatale possa anche alterare permanentemente la risposta e il comportamento neuroendocrino del soggetto negli anni che seguono per alterazioni epigenetiche che, come è noto, regolano i meccanismi di base del genoma e mediano l’adattamento ai cambiamenti ambientali (10).

Del tutto recentemente è stata evidenziata, per la prima volta nell’uomo, una aumentata metilazione del DNA nei globuli bianchi, statisticamente significativa, nei nati da PC, rispetto a quelli nati da PV, che dura 3- 5 giorni dopo la nascita (10). La metilazione del DNA , unitamente al codice isotopico e al rimodellamento della cromatina, è un fattore epigenetico di controllo della trascrizione, è essenziale nel preservare i processi cellulari indispensabili per la vita della cellula e può essere modulata da vari elementi quali stress, infezioni, nutrienti quali la vitamina B12, B6, la metionina, folati ecc. Questo aumentato grado di metilazione del DNA riscontrato nei globuli bianchi, ma che potrebbe verificarsi anche in altri parenchimi, 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 PC (10,11). In sostanza agenti non genotossici nelle prime epoche della vita possono dar luogo ad uno stress, responsabile di alterazioni epigenetiche che programmano l'espressione dei geni e le modifiche del fenotipo e dello stato di salute nella vita (10,11).

Genoma e genetica della nutrizione

Il genoma umano è composto da circa tre miliardi di paia di basi, che codificano circa 50.000 geni e la sequenza di DNA è identica tra le varie persone per il 99,9%. La variazione del rimanente 0,1% determina però le differenze interindividuali dovute principalmente ai polimorfismi (Single Nucleotide Polymorphism - SNP). Lo studio dei geni che interagiscono con i nutrienti della dieta ha dato origine alla "nutrigenetica", che a sua volta ha generato la "nutrigenomica" che chiarisce le interazioni nutriente-gene e il meccanismo d'azione di molte malattie 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 da specifici alimenti, possono preservare lo stato di salute dell'individuo, scongiurando l'insorgenza di patologie e/o rallentando l'invecchiamento (12).

Olio extravergine d'oliva (VOO): in colture cellulari, l'aggiunta di VOO, per la presenza di alcuni fenoli (oleuropeina, idrossitirosole ecc.), riduce l'RNA messaggero delle molecole di adesione delle cellule vascolari (VCAM-1), prevenendo l'azione del fattore nucleare kappa B (NF-kB), il più importante fattore di attivazione endoteliale di flogosi e dell'aterosclerosi (13). 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'ibuprofen (14,15). Numerosissime altre indagini di laboratorio, negli animali da esperimento e nell'uomo hanno evidenziato l'importanza preventiva del VOO e dei suoi composti minori su processi infiammatori, stress ossidativo, ipertensione arteriosa, malattie cardiovascolari, neurodegenerative, obesità, diabete, morbo di Parkinson, Alzheimer, neoplasie, invecchiamento con riduzione della mortalità (16,17). Del tutto recentemente è stato dimostrato nell'uomo che la somministrazione di VOO attiva meccanismi genomici che impediscono l'espressione di parecchi geni coinvolti nei processi pro infiammatori (*IFN-gamma*, *USP48* e *AKAP13*) aterosclerotici e neoplastici, potenziano geni benefici (*DCLRE1C* e *POLK*), geni coinvolti nell'incremento delle HDL sieriche (*ABCA7*), nella produzione di insulina (*ADAM17*), e dell'interleuchina 10 (*IL-10*)(18). Un altro studio ha confermato tali dati evidenziando che il VOO interagendo con alcuni geni svolge una azione modulatoria sulla risposta immune e, unitamente a fattori ambientali e stile di vita, un ruolo antiaterogenico (19).

The verde: è noto che le foglie del the verde contengono quantità notevoli di sostanze bioattive (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, e la prevenzione del danno ossidativo vascolare indotto dall'angiotensina II, con il ritorno della pressione alla normalità (20).

Una recente *review* condotta per valutare l'azione preventiva del the verde (ma anche black e oolong) sulla insorgenza di neoplasie, ha rilevato che vi sono scarse evidenze che il the verde possa ridurre l'incidenza di cancro al fegato e contrastanti sono i dati sulle neoplasie di esofago, stomaco, colon, retto e 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 di riduzione del tumore del polmone e della vescica (21).

A favore dell'azione preventiva antineoplastica derivante dell'assunzione ripetuta e costante di the è l'aumentata l'espressione dei geni dell'apoptosi quali il gene *GADD153* e il

p21(waf1) che svolgerebbero azione preventiva sui tumori. Altri studi invece hanno evidenziato che l'EGCG danneggia 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 (22).

Zafferano delle Indie o Turmeric: è una pianta erbacea aromatica perenne (*Curcuma Longa*) che contiene nei rizomi la Curcuma, una sostanza polifenolica di colore giallo costituita da quattro curcuminoidi: Curcumina I, Curcumina II (Demetossicurcumina), Curcumina III (bisdemetossicurcumina) e Ciclocurcumina; (23). 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 NF-kB che con il TNF- α , è implicato nei processi infiammatori e nella proliferazione di varie cellule tumorali (24). L'azione a livello genetico apre la porta a importanti applicazioni preventive-terapeutiche, anche attraverso derivati più stabili, su molte condizioni patologiche (24).

I numerosi studi condotti su tale spezia, sul VOO e sul the verde, hanno permesso di scoprire le notevoli proprietà salutistiche di questi antichi nutrienti contribuendo ad ampliare le conoscenze sull'interazione geni-dieta e quindi su molti aspetti della nutrigenomica e sul loro ruolo nutrigenomico e nutraceutico.

Dalla ricerca alla clinica

Iperfenilalaninemia o fenilchetonuria (PKU): è un tipico esempio di malattia ereditaria monogenica autosomica recessiva. E' 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 precoce (25). 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.

Assenza o deficit di 5-metilentetraidrofolato reduttasi (MTHFR): l'enzima è prodotto da un gene localizzato sul braccio corto del cromosoma 1. 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 altri processi vitali ed è indispensabile nella risintesi dell'amminoacido essenziale metionina dall'omocisteina (26). La totale assenza dell'enzima determina 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 (26). 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 (26).

Alattasia e ipolattasia: l'assenza totale congenita di lattasi è un'affezione 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. 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). Unica terapia possibile consiste nella somministrazione di latti privi di lattosio (27).

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 alta prevalenza 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 che idrolizza il lattosio in glucosio e galattosio. Ne deriva un'intolleranza alimentare da malassorbimento del lattosio e la necessità di fare ricorso a latti privi di lattosio.

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). La forma omozigote è molto più grave, ma rara. Gli xantomi sono a volte riscontrabili entro i primi 4 anni di vita e, in assenza di trattamento, i problemi cardiovascolari, stenosi delle coronarie e ischemia del miocardio, iniziano già nell'età pediatrica.

La forma eterozigote, più comune (1/500 nati vivi), è caratterizzata da valori di colesterolemia che vanno da 220 mg/dl fino a circa 550 mg/dl. Frequenti sono gli xantomi cutanei. Possono comparire problemi cardiovascolari verso i 35 anni nel maschi e i 45 nella femmina. Importante è la dieta povera di grassi, con VOO, per il contenuto di acido oleico e composti minori, ricca di fibre, di fitosteroli, con struttura analoga a quella del colesterolo, ma con proprietà ipocolesterolemizzanti, unitamente all'esercizio fisico (28)

Malattia celiaca: è una malattia poligenica per intolleranza permanente alla gliadina del glutine, proteina del frumento e di altri cereali quali farro, orzo, segala, avena, kamut (grano egiziano), spelta, triticale, bulgur (grano cotto), malto, greunkern (grano greco). L'assunzione di alimenti contenenti tale proteina altera le "giunzioni serrate" o tight junctions intercellulari, che regolano la permeabilità della mucosa intestinale, e determina il passaggio di antigeni estranei, glutine e tossine batteriche, innescando una complessa risposta autoimmune e allergica con danni alla mucosa intestinale e malassorbimento (29). La correlazione genetica fino ad oggi nota riguarda i geni del sistema HLA 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 tali aplotipi. Numerosi altri geni sembrano però coinvolti nella patogenesi della malattia. La presenza della componente genetica e il riscontro di un notevole aumento della malattia di tipo epidemico in seguito a variazioni della dieta nella prima infanzia, fanno pensare che la "costituzione celiaca" sia scritta nei geni, ma l'ambiente (allattamento al seno e sua durata, epoca dello svezzamento e di introduzione del glutine nella dieta, quantità di glutine assunto, infezioni intestinali, allergie) intervenga sulla modalità di espressione della malattia (29). La dieta priva di glutine è 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). Esiste una predisposizione genetica, molto verosimilmente per la trasmissione di geni che interessano la risposta immunitaria, per cui banali stimoli infettivi determinano una reazione anche verso le β cellule del pancreas, con la produzione di auto anticorpi. Tale predisposizione è favorita anche da 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. (30).

Diabete mellito di Tipo 2 (T2DM): è una malattia cronica poligenica i cui geni (nel cromosoma 2, 12, 20, 1, e nel 6, in prossimità del sito HLA) e le rispettive mutazioni, di difficile identificazione, determinano l'espressione della malattia. Il T2DM colpisce il 5-10% della popolazione dei Paesi industrializzati e rappresenta il 90% di tutti i casi di diabete mellito: in Italia interessa il 4,5% della popolazione (53,1% M). 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 (31).

Considerazioni conclusive

Dagli anni 1950, indagini epidemiologiche hanno evidenziato l'importanza della qualità degli alimenti nel condizionare lo stato di salute di intere popolazioni ed è emersa l'importanza della "dieta mediterranea". Successivamente è stato 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. I Giapponesi dell'isola di Okinawa, con una dieta a base di pesce, frutta, verdura, pochi grassi e sale e apporto calorico più basso del 30%, rispetto a statunitensi ed occidentali, hanno detenuto il maggior numero di centenari fino a 15 anni fa. Quando la dieta tradizionale è stata abbandonata, aumentando il consumo di carne e grassi, la longevità si è notevolmente ridotta avvicinandosi a quella dei paesi occidentali.

La nutrigenomica oggi individuando la corretta alimentazione in base ai geni e al DNA di ognuno di noi, propone un'alimentazione su misura per ogni singolo individuo, ancora prima del concepimento, sia per evitare carenze nutrizionali sia per prevenire obesità e molteplici condizioni patologiche dell'adulto (31).

Gli studi di nutrigenomica si basano infatti 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 il programming che abbiamo subito dal 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, concorrono a determinare ed influenzare positivamente o meno la qualità e la durata della nostra vita.

La diversità degli esseri umani si attua grazie al polimorfismo genetico 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 patologie, metaboliche e cardiovascolari, degenerative o neoplastiche, correlate ad una alimentazione scorretta (33). Inoltre se è certo che numerosi geni si attivano o si disattivano in funzione soprattutto della tipologia del cibo ingerito anche la quantità ha la sua importanza. I geni sirtuine (SIRT1-7), ed in particolare il SIRT1 responsabile della lunghezza della vita, agiscono in relazione alle calorie assunte con la dieta, per cui la restrizione calorica aumenta l'espressione di tale gene che allunga la vita (33). I geni quindi determinano le nostre vulnerabilità ma ciascuno di noi tramite lo stile di vita e l'alimentazione (mirata), può diventare arbitro delle proprie vulnerabilità e della propria salute. Le nuove conoscenze hanno così introdotto nella scienza della nutrizione, l'aspetto di "Medicina predittiva" per cui in base alla costituzione genetica si può prevedere il rischio di sviluppare determinate patologie già dalla prima infanzia

Bibliografia

- 1 - Keys A, Menotti A, Aravanis C, et al., The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. *Prev.Med.* 1984; 13:141–54.
- 2 - 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.
- 3 - 10. Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ.* 1990;301:1111
- 4 - Briana DD, Malamitsi-Puchner A. Intrauterine growth restriction and adult disease: the role of adipocytokines *Eur. J. Endocrinol.*, March 1, 2009; 160(3): 337 - 347.
- 5 - Dotsch J, Plank C, Amann K, et al. The implications of fetal programming of glomerular number and renal function. *J Mol Med.* 2009 Aug 4. [Epub ahead of print].
- 6 - 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.
- 7 - Hart N. Famine, maternal nutrition and infant mortality: a re-examination of the Dutch Hunger Winter. *Population Studies*, 1993; 47:27-46.
- 8 - Lagercrantz H, Slotkin TA. The “stress” of being born. *Sci Am* 1986; 254: 100–7.
- 9 - Olver RE, Walters DV, Wilson SM. Developmental regulation of lung liquid transport. *Annu Rev Physiol* 2004; 66: 77–101.
- 10 - 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.
- 11 - Szyf M. Early life, the epigenome and human health. *Acta Paediatr.* 2009;98(7):1082-4.
- 12 - Fay LB, German JB. Personalizing foods: is genotype necessary? *Curr Opin Biotechnol.* 2008;19:121-8.
- 13 - 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.
- 14 - 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.
- 15 - Beauchamp GK, Keast RS, Morel D, et al. Phytochemistry: ibuprofen-like activity in extra-virgin olive oil. *Nature.* 2005;437(7055):45-6.
- 16 - Muñoz MA, Fito M, Marrugat J, REGICOR and HERMES investigators. Adherence to the Mediterranean diet is associated with better mental and physical health. *Br J Nutr.* 2009;101:1821-7
- 17 - Caramia G. Olio d'oliva e medicina preventiva: dalla leggenda alle evidenze scientifiche. *Pediatria Preventiva & Sociale.* 2009 in press.
- 18 - 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.
- 19 - 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.
- 20 - 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.
- 21 - Boehm K, Borrelli F, Ernst E, et al. Green tea (*Camellia sinensis*) for the prevention of cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jul 8;(3):CD005004.
- 22 - 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.
- 23 - 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;269:199–225
- 24 - 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
- 25 - 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.
- 26 - Caramia G, Belardinelli R. Iperomocisteinemia in età evolutiva e aspetti nutrizionali dei folati: un fattore di rischio cardiovascolare precoce. *Monaldi Arch Chest Dis* 2006; 66: 275-285

- 27 - Torniaainen 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.
- 28 - Jones JL, Lakasing E, Archontakis S. Managing familial hypercholesterolaemia. *Practit.* 2009;253:28-31.
- 29 - 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.
- 30 - 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.
- 31 - Kaput J. Nutrigenomic research for personalized nutrition and medicine. *Current Opinion in Biotechnology* 2008, 19: 110-120.
- 32 - 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.
- 33 - Fernandes G. Progress in nutritional immunology *Immunol Res.* 2008;40(3):244-61.