

I T E M S

I T E M I D E L L A N U T R I Z I O N E



Alimentazione, salute, benessere

Indicazioni nutrizionali
per le diverse fasi della vita

A cura di

Carlo Agostoni

Professore Associato Università degli Studi di Milano

Direttore U.S. Metabolico-Nutrizionale

Clinica Pediatrica Ospedale San Paolo di Milano

Ermanno Lanzola

Già Ordinario di Scienza dell'Alimentazione e Direttore del Centro Ricerche

sulla Nutrizione Umana e la Dietetica, Università degli Studi di Pavia

Con la collaborazione di

Carlo M. Barbagallo, Gabriele Bianchi Porro,
Maria Cristina Casiraghi, Marcello Giovannini, Niccolò Giovannini,
Diana Ghisleni, Marco Lazzaroni, Lorenzo Morelli,
Alberto Notarbartolo, Gianfranco Piva, Pierpaolo Resmini, Enrica Riva



ISTITUTO DANONE

Nutrizione e Salute



ISTITUTO DANONE

Nutrizione e Salute

MOTIVAZIONI E OBIETTIVI

Danone è una società multinazionale operante nel settore alimentare. La sua “mission” istituzionale è quella di migliorare l'alimentazione umana, sia con prodotti di alta qualità ed elevato valore nutrizionale, sia con iniziative di ricerca e di divulgazione scientifica. In quest'ottica ha deciso di destinare risorse alla ricerca e alla cultura della nutrizione, dando vita all'Istituto Danone.

L'ISTITUTO DANONE SI PREFIGGE DI:

- Incoraggiare la ricerca scientifica sul rapporto tra alimentazione e salute
- Promuovere una corretta educazione alimentare
- Diffondere i risultati della ricerca nutrizionale presso gli operatori della salute e dell'educazione alimentare
- Costituire un anello di giunzione tra il mondo scientifico e gli operatori della salute e dell'educazione alimentare

GLI OBIETTIVI DELL'ISTITUTO DANONE SONO QUINDI DUE:

- Conoscere** – attraverso la promozione di ricerche, proprie o di terzi, nel settore nutrizionale
- Far conoscere** – attraverso attività editoriali e formative mirate a diffondere la cultura della nutrizione

Comitato Scientifico

Marcello Giovannini (Presidente), Stanislas De Gramont, Ermanno Lanzola, Carlo Vergani (Vicepresidenti), Jean-Michel Antoine, Bruno Berra, Gabriele Bianchi Porro, Vittorio Bottazzi, Michele O. Carruba, Salvatore Castiglione, Alberto Galli, Lorenzo Morelli, Alberto Notarbartolo, Gianfranco Piva, Pierpaolo Resmini, Enrica Riva.

Segreteria Scientifica

Carlo Agostoni, Arturo Della Torre

Supplemento a "Lettera dell'Istituto Danone - ITEMS NEWS"

Direttore Scientifico: Marcello Giovannini

Segreteria Scientifica: Carlo Agostoni, Arturo Della Torre

Direttore Responsabile: Marcello Giovannini

Comitato di redazione:

Jean-Michel Antoine, Bruno Berra, Gabriele Bianchi Porro, Vittorio Bottazzi, Michele O. Carruba, Salvatore Castiglione, Alberto Galli, Ermanno Lanzola, Lorenzo Morelli, Alberto Notarbartolo, Gianfranco Piva, Pierpaolo Resmini, Enrica Riva, Carlo Vergani.

Editore e Redazione: Élite Communication Srl - Viale Teodorico, 3 - 20149 Milano

Registrazione del Tribunale di Milano n. 567 del 17.09.1999

Tutti i diritti riservati

Nessuna parte può essere riprodotta senza l'autorizzazione scritta dell'Editore

Finito di stampare nel mese di Ottobre 2006

Stamperia Artistica Nazionale – Torino

I T E M S

I T E M I D E L L A N U T R I Z I O N E

Alimentazione, salute, benessere

Indicazioni nutrizionali per le diverse fasi della vita

A cura di

Carlo Agostoni

*Professore Associato Università degli Studi di Milano
Direttore U.S. Metabolico-Nutrizionale
Clinica Pediatrica Ospedale San Paolo di Milano*

Ermanno Lanzola

*Già Direttore del Centro Ricerche sulla Nutrizione Umana e la Dietetica
Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Pavia*

Con la collaborazione di

Carlo M. Barbagallo

*Dipartimento di Medicina Clinica e Patologie Emergenti,
Università degli Studi di Palermo*

Gabriele Bianchi Porro

Cattedra di Gastroenterologia, Ospedale Luigi Sacco, Polo Universitario di Milano

Maria Cristina Casiraghi

*Dipartimento di Scienze e Tecnologie Alimentari e Microbiologiche,
Sez. Nutrizione, Università degli Studi di Milano*

Marcello Giovannini

Clinica Pediatrica, Ospedale San Paolo, Università degli Studi di Milano

Niccolò Giovannini

Fondazione IRCCS, Ospedale Maggiore Policlinico Mangiagalli e Regina Elena, Milano

Diana Ghisleni,

Clinica Pediatrica, Ospedale San Paolo, Università degli Studi di Milano

Marco Lazzaroni

Cattedra di Gastroenterologia, Ospedale Luigi Sacco, Polo Universitario di Milano

Lorenzo Morelli

*Istituto di Microbiologia, Facoltà di Agraria,
Università Cattolica del Sacro Cuore di Piacenza*

Alberto Notarbartolo

*Dipartimento di Medicina Clinica e Patologie Emergenti,
Università degli Studi di Palermo*

Gianfranco Piva

*Istituto Scienze degli Alimenti e della Nutrizione, Facoltà di Agraria,
Università Cattolica del Sacro Cuore di Piacenza*

Pierpaolo Resmini

*Dipartimento di Scienze e Tecnologie Alimentari e Microbiologiche,
Università degli Studi di Milano*

Enrica Riva

Clinica Pediatrica, Ospedale San Paolo, Università degli Studi di Milano

I NDICE

L'evoluzione dei concetti di alimentazione e nutrizione (E. Lanzola, C. Agostoni)	7
La donna: gravidanza e allattamento (N. Giovannini, D. Ghisleni, C. Agostoni)	21
L'alimentazione per l'età pediatrica: neonato, lattante, bambino e adolescente (M. Giovannini, E. Riva)	47
Geni, ambiente e obesità (A. Notarbartolo)	85
Il diabete mellito di tipo 2 (C.M. Barbagallo)	99
Le dislipidemie secondarie (C.M. Barbagallo)	109
Prevenzione globale del rischio cardiovascolare: abitudini di vita e alimentazione (A. Notarbartolo, C.M. Barbagallo)	125
Il ruolo della dieta nelle malattie del colon nell'anziano (M. Lazzaroni, G. Bianchi Porro)	153
I componenti bioattivi non nutrienti (L. Morelli, M.C. Casiraghi)	189
Processi di preparazione alimentare e alimentazione (G. Piva, P. Resmini)	217

L'EVOLUZIONE DEI CONCETTI DI ALIMENTAZIONE E NUTRIZIONE

E. LANZOLA*, C. AGOSTONI**

* Centro Ricerche sulla Nutrizione Umana e la Dietetica, Facoltà di Medicina e Chirurgia
Università degli Studi di Pavia

** Clinica Pediatrica Università degli Studi di Milano, Ospedale San Paolo

PREMESSA

Non vi è alcun dubbio che gli ultimi cento anni siano stati caratterizzati da grandi conquiste sia nel versante scientifico che in quello tecnologico in generale. Anche il settore dell'alimentazione e della nutrizione ha beneficiato di questo progresso. Si tratta, peraltro, di una "evoluzione" e non di una "rivoluzione": rimangono saldi, infatti, i principi fondamentali sui quali è basata, sin dall'inizio, la Scienza dell'Alimentazione. L'evoluzione che si è sviluppata ed è tuttora in corso consiste essenzialmente nell'approfondimento di quei principi, reso possibile dai contributi apportati dalla chimica, dalla biologia molecolare, dalla biofisica, dalla genomica, dalla microbiologia e dall'epidemiologia.

Sotto il profilo storico, infatti, si può dire che se il concetto di "alimento" e quindi di alimentazione è antico quanto l'uomo, il concetto di "nutrizio-

ne" è molto più recente e ciò è dovuto al fatto che tale concetto è subordinato ad una serie di conoscenze biochimiche e metaboliche acquisite soltanto durante gli ultimi due secoli. Per nutrizione, infatti, si intende l'insieme di processi grazie ai quali l'organismo riceve, trasforma e utilizza i principi alimentari (detti anche nutrienti) contenuti negli alimenti. Si può dire, pertanto, che l'alimentazione è la conseguenza di una serie di attività coscienti e volontarie con cui l'essere umano sceglie gli alimenti, li libera dagli scarti, li trasforma e li tratta in vario modo sottoponendoli anche a cottura, se del caso, e infine li ingerisce.

A partire da questo momento si parla di nutrizione che è un processo involontario e incosciente. In breve si può dire che esistono molti modi per alimentarsi ma uno solo per nutrirsi. Se infatti è indubbio che il numero dei piatti che si possono preparare con gli alimenti naturali è elevatissimo, quando

questi alimenti sono ingeriti e digeriti vengono ridotti ai soliti gruppi di nutrienti cioè a dire aminoacidi, zuccheri semplici, acidi grassi, vitamine e minerali. Se ne deduce anche che la nutrizione dell'uomo dipende essenzialmente dalla sua alimentazione, la quale finisce pertanto per condizionare lo stato di nutrizione e in definitiva lo stato di salute.

Il concetto di nutrizione è ovviamente interdisciplinare e integrativo di acquisizioni di origine diversa che conducono ad applicazioni pratiche di educazione alimentare con la finalità di perseguire, attraverso la risposta fisiologica, un ottimo stato di salute e di benessere.

L'evoluzione delle conoscenze sull'alimentazione e la nutrizione nell'incessante "divenire" del progresso in tutte le discipline ha portato a considerare in profondità l'impatto del problema alimentazione sulla società soprattutto sotto gli aspetti fisiologico e patologico senza peraltro trascurare quello economico.

Espressione di questa attenzione verso la popolazione sono i livelli di assunzione raccomandati di nutrienti, noti internazionalmente con la terminologia anglosassone RDA (Recommended Dietary Allowances).

RDA E LARN

Già nel 1941 il Food and Nutrition Board degli Stati Uniti d'America aveva proceduto all'elaborazione di RDA (pubblicate nel 1943) per fornire "standards utili come parametri di riferimento ai fini di una buona nutrizione".

Poiché le RDA sono basate sulle acquisizioni scientifiche più serie e fondate riguardanti il mantenimento di un buono stato di salute, oltre che per servire come riferimento per valutare l'adeguatezza delle abitudini alimentari di gruppi di popolazione, esse vengono rivedute periodicamente alla luce delle più recenti acquisizioni scientifiche sul tema. Da quel lontano 1943 la maggior parte dei paesi che fanno attualmente parte della Unione Europea hanno formulato RDA suggerite da Commissioni di Esperti. Per l'Italia, la Società Italiana di Nutrizione Umana ha provveduto ad elaborare le RDA definite "Livelli di assunzione raccomandati di energia e nutrienti per la popolazione italiana (LARN)" la cui ultima revisione è del 1996.

Con l'intenzione di uniformare le RDA in Europa, la Commissione Europea ha pubblicato nel 1993 le RDA europee. Per la maggior parte dei nutrienti i valori sono pressoché sovrap-

ponibili a quelli già espressi da tutti i paesi dell'Unione. In effetti, se si prendono in esame le raccomandazioni per la popolazione italiana, tedesca, francese, inglese nonché, per un utile confronto, americana e quelle elaborate dalla Commissione Europea si trovano differenze notevoli solo nel caso di alcune vitamine e minerali (Tabella 1). In generale i livelli raccomandati sono più elevati negli Stati Uniti che nei Paesi europei, mentre si osserva una parziale parità tra i valori proposti dalla Commissione Europea e quelli del Regno Unito.

Nelle ultime decadi, peraltro, è apparso sempre più evidente il coinvolgi-

mento dell'alimentazione e dello stile di vita nel condizionare il rischio di malattie quali le cardiovasculopatie, il diabete di tipo 2, l'ipertensione, l'osteoporosi e certi tumori, senza contare che regimi alimentari incongrui e scarsa attività fisica, risultando in uno squilibrio tra le calorie introdotte e quelle consumate, portano inesorabilmente al sovrappeso e all'obesità.

È emersa quindi l'opportunità di elaborare e proporre Linee Guida di comportamento alimentare, al fine di soddisfare nel modo più adeguato le necessità della popolazione e nello stesso tempo mantenere un buono stato di nutrizione e di salute.

Tabella 1

Livelli raccomandati in diversi paesi per alcuni nutrienti (per la popolazione adulta maschile).

	UE (Commission of the European Communities 1993)	Regno Unito (Department of Health 1991)	Francia (CNERNA 1992)	Germania (DGE, 1991)	USA (National Research Council 1989)	Italia (LARN 1996)
Vit. A R.E. (µg)	700	700	1000	1000	1000	700
Vit. E T.E. (mg)	~10 (0.4 mg/g PUFA)	~10 (0.4 mg/g PUFA)	12	12	12	~10
Vit. B1 (mg)	1,1	1,0	1,5	1,4	1,5	1,2
Vit. B2 (mg)	1,5	1,4	2,2	1,8	2,0	1,8
Folati (µg)	200	200	300	300	200	200
Vit. B12 (µg)	1,4	1,5	3,0	3,0	2,0	2,0
Vit. C (mg)	45	40	80	75	60	60
Calcio (mg)	700	700	900	1000	1200	800
Zinco (mg)	9,5	9,5	15	15	15	10

LINEE GUIDA

Sotto questo aspetto le Linee Guida alimentari rappresentano un tipo di educazione alimentare diverso rispetto a quello espresso dalle RDA, differenziandosene per esigenze e criteri.

Su fondamenti razionali completamente distinti si basa l'approccio, emerso sin dalla seconda metà degli anni ottanta nei paesi dell'occidente industrializzato, caratterizzati da abbondanza di risorse alimentari, diretto sostanzialmente ad orientare qualità e misura dell'alimentazione allo scopo di raggiungere un equilibrio più favorevole dei consumi. A tal fine le Linee Guida indicano come comportarsi nella scelta degli alimenti, recuperando o aumentando i livelli di assunzione di certi nutrienti o limitando quelli di altri.

Il primo e più importante esempio di direttive alimentari per la protezione della salute è rappresentato dai Dietary Goals pubblicati negli Stati Uniti nel 1974, assoggettati in seguito a varie revisioni, l'ultima delle quali è del 2005.

In Italia, nel 1986, l'Istituto Nazionale della Nutrizione, nell'ambito di una campagna di orientamento dei consumi e di educazione alimentare condotta con il contributo del Ministero dell'Agricoltura e delle Foreste, pubblicò le "Li-

nee Guida per una sana alimentazione italiana" corredate da un dossier scientifico di base. Sempre a cura dell'Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione e del Ministero per le Politiche Agricole e Forestali, tali Linee Guida, opportunamente riviste e aggiornate, sono state riproposte nel 2003.

È interessante rilevare, a questo proposito, che la European Food Safety Authority (EFSA) è stata di recente invitata dalla Commissione Europea a studiare un approccio scientifico di base per la elaborazione di Linee Guida riferite agli alimenti tal quali e ciò al fine di migliorare la capacità del consumatore di adeguarsi ai suggerimenti che gli vengono forniti.

È un dato di fatto che, all'alba del XXI secolo, la società dei consumi deve fronteggiare un'importante sfida per limitare da un lato l'accrescimento continuo della spesa sanitaria e per favorire dall'altro l'allungamento della speranza di vita. In sintesi questa sfida può essere espressa nei punti seguenti:

1. miglioramento delle conoscenze scientifiche circa i rapporti tra alimentazione e salute;
2. applicazione alla sfera dell'alimentazione delle conoscenze scientifiche fondamentali;
3. progresso delle tecnologie alimentari;

4. presa di coscienza da parte dei consumatori dei rapporti tra alimentazione, nutrizione, stili di vita e malattie.

ALIMENTAZIONE E PREVENZIONE: LA DIETA OTTIMALE

Nel quadro di questa sfida si inserisce il concetto di “nutrizione ottimale”. L’obiettivo di questa fase è quello di potenziare le funzioni fisiologiche in modo tale da garantire uno stato di benessere e di salute ottimale, ponendo l’accento su determinati alimenti in base alle loro peculiari caratteristiche.

Sotto il profilo storico è interessante ricordare che il concetto della dieta ottimale era in qualche modo già abbozzato negli anni settanta, quando Ancel Keys pubblicò i primi risultati del Seven Countries Study e dimostrò come nei paesi mediterranei coinvolti nell’indagine (Italia, Grecia e Jugoslavia), caratterizzati da ben individuate abitudini alimentari, la prevalenza di malattie cardiovascolari fosse inferiore a quella di altri paesi quali Finlandia, Stati Uniti d’America, Olanda e Giappone, caratterizzati da modelli alimentari molto diversi dallo stile mediterraneo.

neo.

È noto che a seguito della pubblicazione del suo libro nacque il termine di “dieta mediterranea”, peraltro non del tutto corretto perché vari aspetti del modello alimentare che il termine sottintende erano ancora da chiarire e, d’altra parte, non tutti i Paesi che si affacciano sul Mediterraneo sono caratterizzati dallo stesso tipo di dieta. Da allora numerose ricerche sono state effettuate allo scopo di identificare nella cosiddetta “dieta mediterranea” gli eventuali fattori favorevoli allo stato di salute e di benessere.

All’inizio degli anni ottanta, a seguito dei risultati ottenuti da nuove indagini epidemiologiche, venne scoperto che micronutrienti e sostanze dotate di proprietà antiossidante svolgevano un ruolo importante nella prevenzione di stati morbosi provocati da processi di perossidazione biochimica dovuti a radicali liberi. L’attenzione venne portata, in particolare, su alcune vitamine, quali la C e la E, e sui carotenoidi che dimostravano di possedere attività antiossidante.

Queste sostanze, in effetti, possono esplicare un’azione protettiva nei riguardi delle cardiovasculopatie aterosclerotiche, tenendo presente che la lesione iniziale a livello dell’intima delle

arterie può essere provocata dalla perossidazione lipidica, dovuta ai radicali liberi, cui segue la iperattivazione dei macrofagi e la formazione di cellule schiumose.

Queste scoperte hanno diretto l'attenzione non soltanto sul contenuto di grassi della dieta, ma anche sulla composizione della dieta stessa per quanto riguarda frutta e vegetali, che sono la fonte più importante di antiossidanti naturali. Inoltre, ricerche di Block e coll. pubblicate nel 1992 e successivamente confermate, hanno evidenziato che i soggetti forti consumatori di frutta e verdura presentano una mortalità per cancro di circa 50% inferiore rispetto a quanti ne consumano modeste quantità.

LE SOSTANZE BIOATTIVE NEGLI ALIMENTI

Si può dire pertanto che l'alimentazione e la nutrizione stanno attraversando un'era contrassegnata dalle ricerche sul ruolo che svolgono le sostanze bioattive presenti negli alimenti. Tali sostanze vengono definite come "componenti degli alimenti che influenzano le attività fisiologiche cellulari con effetti benefici". Con questa definizio-

ne, detti composti vengono distinti da molti altri che sono bioattivi ma provocano effetti nocivi anche a lungo termine (tumori). È importante sottolineare che le sostanze bioattive con effetto benefico non sono nutrienti, cioè a dire non sono essenziali per la vita, criterio, questo, fondamentale per rientrare nella "classe" dei nutrienti.

Nella tabella 2 è riportato un elenco di sostanze bioattive con le corrispondenti fonti alimentari.

Caratteristica tipica dei composti bioattivi è quella di trovarsi negli alimenti in quantità molto modeste e da ciò deriva che essi hanno effetti molto più sottili, rispetto ai nutrienti. In effetti i composti bioattivi influenzano le attività cellulari in grado di prevenire il rischio di malattie anziché prevenire le malattie da carenza.

Come conseguenza dell'evoluzione dei concetti sui rapporti tra "alimentazione, nutrizione, stili di vita e salute" si affaccia l'aspettativa che ogni individuo possa essere messo in condizioni di identificare il suo specifico problema alimentare.

Purtroppo, a livello individuale, le analisi dietetiche sono spesso difficili da eseguire e inaccurate per consentire di correggere eventuali "anormalità" nel regime alimentare seguito. In

Tabella 2**Composti bioattivi e fonti alimentari**

Famiglie di composti bioattivi	Importanti fonti alimentari
Carotenoidi	Arance, frutta e ortaggi di colore giallo o rosso
Flavonoidi e proantocianidi (Flavonoidi polimerici)	Frutta e ortaggi, legumi, the e cacao
Glucosinolati e isotiocianati	Broccoli, cavolfiori
Lignani	Semi di lino, olio di lino, segale
Monofenoli	Olio di oliva, vino
Monoterpeni	Oli essenziali di agrumi, oli di semi di ciliegia
Composti organo solforati	Aglio, cipolla
Fitosteroli	Olio di riso, olio di soja
Saponine	Alimenti a base di soja
Stilbeni	Uva, vino rosso, arachidi
Polifenoli	Cereali, caffè, frutta e ortaggi

Da: P.M. Kris - Etherton et al. Ann. Rev. Nutr. 2004, vol. 24 (mod.)

realtà molti individui che incorrono in determinate malattie sono perfettamente equiparabili, per quanto riguarda stile di vita e regime alimentare, ad altri che ne rimangono indenni. Ciò è dovuto al fatto che la malattia insorge sulla base di una particolare suscettibilità determinata da un complesso di fattori genetici e di altre condizioni che possono derivare da precedenti malattie, stress e trascorse abitudini alimentari.

Occorre tenere presente, quindi, che è l'interazione fra dieta ed altri fattori ambientali che determina il momento dell'insorgenza e la severità della malattia in ogni singolo individuo.

L'INFORMAZIONE AL CONSUMATORE

Fatta questa doverosa precisazione, resta comunque il problema di portare a conoscenza del consumatore i vantaggi di una "dieta ottimale". Secondo una regola ben nota in pedagogia, il sistema migliore per richiamare l'attenzione su quanto interessa comunicare è quello di sfruttare al meglio i cosiddetti "teaching moments", vale a dire i momenti nei quali un soggetto è a sua volta più interessato e disponibile a recepire l'informazione.

È intuitivo che, nel caso specifico, l'informazione riportata sull'etichetta del

prodotto che il consumatore si accinge a consumare dovrebbe raggiungere lo scopo. Esistono varie “asserzioni” (claims) riguardanti i rapporti tra alimentazione e salute che è possibile leggere sulle confezioni di prodotti alimentari in aggiunta all'elenco di nutrienti contenuti. In generale le asserzioni sottolineano le caratteristiche particolari dell'alimento in funzione della presenza o carenza significativa di questo o quel nutriente. Ad esempio, si può leggere che il prodotto contiene un “elevato tenore di fibre” oppure è “povero di sale” o ancora che è “senza zucchero”. Invece le asserzioni sui rapporti tra il consumo di uno specifico prodotto e lo stato di salute tendono a correlare i componenti dell'alimento alla promozione della salute stessa. Secondo quanto riportato dalle Linee Guida del Codex Alimentarius le asserzioni riguardanti la salute in relazione al consumo di determinati prodotti alimentari possono essere riportate a tre categorie:

- 1) asserzioni sulla funzione nutritiva - si richiamano al ruolo di determinati nutrienti sul normale accrescimento fisiologico e su varie funzioni dell'organismo (ad esempio: importanza dei folati sulla formazione degli eritrociti);
- 2) asserzioni riguardanti altre funzioni -

richiamano l'importanza che certi nutrienti o altre sostanze hanno nel migliorare ovvero modificare le normali funzioni dell'organismo (ad esempio: il calcio contribuisce a migliorare la densità minerale ossea);

- 3) asserzioni che richiamano l'attenzione sulla riduzione del rischio per determinate malattie (ad esempio: frutta e verdura possono ridurre il rischio per certi tipi di tumore).

Un'indagine dell'Organizzazione Mondiale della Sanità riguardante la diffusione delle asserzioni salutiste relative a prodotti alimentari in 94 paesi ed aree del mondo, ha rilevato che in 34 non esistevano normative in proposito, in 30 non era consentito alcun accenno agli effetti sulla salute, in 23 erano consentiti riferimenti alle caratteristiche nutrizionali e soltanto in 7 esisteva una normativa per disciplinare i riferimenti salutistici.

In realtà è da oltre venti anni che si discute sulla validità delle asserzioni salutiste come forma di informazione per il consumatore e quindi come supporto per orientarlo verso la scelta degli alimenti più appropriata.

Il problema è divenuto via via sempre più importante con il diffondersi tra la popolazione dei nuovi concetti sugli alimenti funzionali, sull'importanza di al-

cuni componenti naturali “non nutrienti”, in breve sulla “dieta ottimale” alla quale si è già accennato. A questo proposito è opportuno ricordare che nel 1999 la Commissione Europea per gli alimenti funzionali in Europa (FUFOSE) ebbe a suggerire uno schema teso a disciplinare le asserzioni salutiste, proponendo che ogni riferimento a “miglioramento delle funzioni” o a “riduzione del rischio di malattia” dovesse essere suffragato dai risultati di appropriate ricerche scientifiche. I suggerimenti di FUFOSE hanno avuto una ricaduta pratica, dando vita al progetto “Procedure per l’accertamento dei supporti scientifici relativi alle asserzioni salutiste sugli alimenti” (PASSCLAIM), con l’avallo di varie Commissioni di esperti, di gruppi pubblicamente interessati, di giuristi, di rappresentanti dell’industria alimentare, nonché della ILSI Europa Functional Food Task Force. Il documento finale consensuale PASSCLAIM stabilisce i criteri per accertare le basi scientifiche delle asserzioni “riguardanti alimenti”. L’insieme dei criteri sono stati elaborati ricorrendo ad una continua opera di aggiornamento e di approfondimento, in particolare sulle asserzioni salutiste riguardanti settori chiave importanti in Europa, cioè cardiovascolopatie, malattie dello scheletro, performance fisica,

peso corporeo, resistenza all’insulina e rischio di diabete, rischio di tumori correlati all’alimentazione, salute mentale, funzionamento dell’apparato digerente, capacità del sistema immunitario.

Occorre peraltro tenere presente che le motivazioni che guidano il consumatore al momento dell’acquisto sono complesse, vanno al di là dei fattori rappresentati dalle asserzioni salutiste nonché del prezzo del prodotto e includono la diffidenza verso le novità nonché la preoccupazione di farsi influenzare dalla pubblicità.

Questo argomento, che coinvolge l’informazione e come essa viene variamente percepita, non può ovviamente essere svolto in questa sede; basta accennare che esso è alla base di una mole considerevole di studi, soprattutto negli anni più recenti, in conseguenza delle numerose e svariate informazioni su alimenti e nutrizione che il consumatore riceve da parte di varie fonti, quali mass media, autorità governative, industria alimentare. Da questi studi comunque si possono già trarre alcune conclusioni:

- a) le asserzioni salutiste sulle etichette alimentari sono ritenute utili dal consumatore e quando un prodotto dichiara i propri effetti benefici ha più probabilità di essere acquistato;

- b) i consumatori sono in genere scettici sulle asserzioni salutiste formulate dall'industria alimentare e ritengono indispensabile che esse vengano avallate dalle autorità competenti;
- c) i consumatori non fanno in realtà molta distinzione fra asserzioni concernenti le proprietà nutrizionali, quelle riguardanti le funzioni dell'organismo e quelle relative ad effetti benefici sulla salute;
- d) i consumatori non gradiscono in genere messaggi lunghi e complicati espressi con un linguaggio troppo scientifico.

Non bisogna neppure sottovalutare che le comunicazioni riguardanti i rapporti tra alimenti, alimentazione e salute, sulle confezioni dei prodotti alimentari, vengono percepite come informazioni sufficienti e tali comunque da indurre a rinunciare ad approfondire le conoscenze in questo settore.

Queste semplici osservazioni stanno a dimostrare quanto complesso sia il rapporto tra comunicazione e modalità di percezione della stessa da parte dell'utente al quale è diretta e come l'argomento sia tuttora oggetto di studio.

LA NUTRIGENOMICA

Non è possibile terminare questa succinta esposizione circa l'evoluzione delle conoscenze sulla nutrizione senza accennare all'impatto che, negli anni più recenti, la genomica ha avuto e continua ad avere sulla dinamica dei processi metabolici, tanto che oggi è nota come "nutrigenomica".

Per molto tempo i nutrienti sono stati considerati soltanto come fonte di energia o come fattori dello sviluppo e del mantenimento della costituzione corporea. Recentemente è stato osservato che gli stessi nutrienti partecipano a regolare la dinamica metabolica in particolare mediante attivazione allosterica di enzimi specifici oppure mediante la secrezione di ormoni.

Gli studi di biologia molecolare hanno consentito di evidenziare che i nutrienti, sia direttamente sia mediante attività ormonali, sono in grado di influenzare in modo significativo l'espressione di geni.

Per fare un esempio è noto che quando si consumano pasti ricchi di carboidrati semplici e scarsi di grassi, l'eccesso di carboidrati viene convertito nel fegato a trigliceridi tramite l'induzione di una serie di enzimi specifici per la lipogenesi. Questa induzione si verifica

in parte attraverso meccanismi di trascrizione che portano a livelli elevati di mRNA per questi enzimi.

Allo stato attuale delle ricerche, sono state identificate nel DNA le sequenze necessarie che collegano i segnali generati dal metabolismo glucidico ai fattori specifici di trascrizione presenti nei nuclei cellulari.

Le precedenti osservazioni portano a ritenere che variazioni nel genoma sull'utilizzazione dei nutrienti possano essere all'origine di patologie legate all'alimentazione quali obesità, diabete di tipo 2, tumori, cardiovasculopatie. Le ricerche tese ad analizzare l'influenza di nutrienti sulla salute, attraverso la nutrigenomica, trovano la loro base in due osservazioni:

1. il regime alimentare modifica l'espressione genica;
2. i processi metabolici dei nutrienti possono variare, ed in ultima analisi condizionare, lo stato di salute in funzione del genotipo individuale.

Tali osservazioni trovano la loro espressione nelle ricerche che hanno dimostrato come, al variare delle caratteristiche della dieta, si possono modificare espressioni fenotipiche di obesità e/o scarsa tolleranza glucidica nella prole attraverso modifiche della dieta in ceppi di animali nel corso della gravi-

danza. A loro volta queste osservazioni rappresentano una possibile spiegazione delle osservazioni epidemiologiche dell'inglese David Barker, che ha posto al centro dell'attenzione il problema dello scarso apporto di nutrienti del feto in utero come possibile causa delle patologie cronico-degenerative dell'adulto. Da tale teoria ha preso origine l'ipotesi del "programming" nutrizionale, che ha nell'inglese Alan Lucas un altro studioso oggi noto per avere spostato alle prime epoche della vita extrauterina un secondo momento cruciale nella predisposizione futura allo sviluppo di malattie cronico-degenerative. Tuttavia, l'ipotesi originaria di Barker del programming intrauterino lascia più aperto lo spazio per quelle modifiche precoci delle linee germinali di cellule che potrebbero continuare attraverso le generazioni (epigenetica) la modifica "nutrizionale" di un materiale "ereditabile".

L'evoluzione delle acquisizioni e dei concetti sull'alimentazione e sulla nutrizione umana, verificatasi soprattutto in seguito alle numerose e approfondite ricerche svolte nel corso degli ultimi cento anni, porta quindi la Scienza dell'Alimentazione, un tempo ritenuta disciplina secondaria, ad un livello di primo piano tra le discipline scientifiche. Ciò è dimostrato, fra l'altro, dalla moltiplica-

zione delle pubblicazioni scientifiche verificatasi durante gli ultimi decenni, il che costituisce altresì una garanzia perché vengano assicurati sempre meglio la salute e il benessere dell'uomo attraverso la sua alimentazione.

BIBLIOGRAFIA

- Block G, Patterson B and Subar A
Fruit, vegetables and cancer prevention: a review of the epidemiologic evidence.
Nutr Cancer 18: 1-29, 1992.
- Commission of the European Communities.
Reports of the Scientific Committee for food.
Brussels - Luxembourg, 1993.
- Corthesy-Theulaz et al
Nutrigenomics: The impact of Biomics Technology on Nutrition Research.
Ann Nutr & Metab 49: 355-365, 2005.
- European Commission Concerted Action on Functional Food Science in Europe (FUFUSE)
Consensus Document on Scientific Concept on Functional Foods in Europe.
Br J Nutr 81 (suppl 1), 1999.
- European Food Safety Authority (EFSA).
Development of Food-based Dietary Guidelines.
Colloquium 5. Parma 2006.
- Godfrey KM, Barker DJ
Fetal nutrition and adult disease.
Am J Clin Nutr 71(5 Suppl): 1344S-1352S, 2000
- Hawkes C
Nutrition Labels and Health Claims. The Global Regulatory Environment. Geneva, WHO, 2004.
http://wholibdoc.who.int/publications_2004/9241591714.pdf
- Kaput J, Ordovas M et al
The case for strategic international alliances to harness nutritional genomics for public and personal health.
Br J Nutr 94: 622-632, 2005.
- Keys A and Keys M
How to eat well and stay well: the mediterranean way.
Doubleday and Co. Inc., New York 1975.
- Kok FJ
Functional Food: rilevance of genetic susceptibility. In: Proceedings of Forum on Functional Food. Council of Europe. Publ. Strasbourg, 217-229, 1999.
- Lanzola E
Mediterranean Diet, is a clear definition possible? Symposium of the Swiss Society for Nutrition Research. Lugano, oct. 1994.
Vitamin and Nutrition Research, 65: 56-58, 1995.
- Milner J
Functional food and nutraceuticals: the U.S. perspectives.
Am J Clin Nutr 71: 1654S-1650S, 2000.
- Ministero delle Politiche Agricole e Forestali. Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione.
Linee Guida per una sana alimentazione italiana, rev. 2003.
- Passclaim
Process of the Assessment of Scientific Support for Claims on Foods. Consensus on Criteria.
Eur J Nutr (suppl.1) 44: 1-30, 2005.
- Rozin P
Human Food Selection: the interaction of biology, culture and individual experience, pagg. 59-88 in: Danone Chair Monograph Towards a Psychology of Food Choice. Danone Institute, 1998.
- Singhal A, Lucas A
Early origins of cardiovascular disease: is there a unifying hypothesis?
Lancet 363: 1642-5, 2004

Società Italiana di Nutrizione Umana (SINU)
Livelli di assunzione raccomandati di energia e nutrienti per la popolazione italiana (LARN),
Tipografia ZESI S.r.l., Roma, 1996.

U.S. Department of Health and Human Services -
U.S. Department of Agriculture.
Dietary Guidelines for Americans 2005.
www.healthier.us.gov/dietary-guidelines.

Williams P
Consumer understanding and use of health claims
for foods.
Nutr Rev 63: 256-264, 2005.

L A DONNA: GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

N. GIOVANNINI*, D. GHISLENI**, C. AGOSTONI**

* Fondazione IRCCS - Ospedale Maggiore Policlinico Mangiagalli e Regina Elena, Milano

** Clinica Pediatrica, Ospedale San Paolo, Università degli Studi di Milano

PREMESSA

Le recenti osservazioni relative agli effetti a lungo termine della qualità della crescita fetale e di un allattamento al seno esclusivo e prolungato hanno riproposto il tema della nutrizione in gravidanza ed allattamento non solo per la donna, che si trova ad affrontare un aumento delle richieste e dei fabbisogni, ma anche dalla parte del nuovo organismo. La nutrizione della madre è forse il fattore ambientale maggiormente in grado di incidere sul potenziale genetico del nuovo individuo. Uno stato di nutrizione ottimale in gravidanza e allattamento richiede oggi un'attenzione a partire dall'inizio dell'età fertile, vale a dire l'adolescenza, perché le riserve nutrizionali siano "costituite" nella misura ottimale per i momenti in cui verranno utilizzate nel corso di gravidanza ed allattamento.

LA GRAVIDANZA

LO STATO NUTRIZIONALE OTTIMALE NELL'ADOLESCENZA

L'adolescenza è un periodo complesso della vita di un individuo, caratterizzato da un intenso processo di anabolismo responsabile dell'aumento degli indici antropometrici (peso e altezza), dell'alterazione della composizione corporea, principalmente per incremento della massa magra, di cambiamenti nella distribuzione della massa grassa e dello sviluppo di organi ed apparati. Si tratta di una fase importante, non solo per l'accrescimento fisico, ma anche per lo sviluppo psicosociale e cognitivo dell'individuo. Tali cambiamenti sembrano riflettersi sulle abitudini dietetiche e sui fabbisogni di energia e di nutrienti del soggetto che risultano normalmente incrementati. Pochi dati sono attualmente disponibili circa le reali richieste di energia e di nutrienti dell'adolescenza.

te, tuttavia è importante che i consigli nutrizionali forniti in questa fase tengano conto della rapida crescita, della maturazione fisica e dei cambiamenti comportamentali dell'individuo.

Il periodo di massima crescita è considerato tra 10 e 13 anni per la femmina e tra 12 e 15 anni per i maschi. Poiché le richieste nutrizionali sono strettamente correlate al rapido incremento della massa corporea, non deve sorprendere che il picco di massima richiesta nutrizionale si realizzi proprio durante gli anni di massima crescita. Attualmente il metodo migliore per calcolare le richieste energetiche individuali consiste nell'esprimerle in kcal per centimetro di altezza (Tabella 1), in funzione del fatto che gli incrementi in altezza meglio rappresentano l'effetto anabolico di questo periodo.

Anche il fabbisogno proteico degli adolescenti, così come l'energia, fa riferimento all'altezza (Tabella 2) e il consumo totale di proteine è determinato dalla somma del quantitativo richiesto per il mantenimento del pool di proteine corporee e della quota necessaria per lo sviluppo e la crescita dei nuovi tessuti.

Il picco di assunzione di proteine coincide con il picco di assunzione di energia e la proporzione dell'intake energetico totale rappresentato dalle proteine rimane costante durante tutta l'infanzia e l'adolescenza, mantenendosi tra 12 e 14%. Valutazioni biochimiche della corretta assunzione di proteine includono il rapporto creatinina/altezza e la concentrazione sierica di albumina, transferrina, prealbumina e della proteina che lega il retinolo. Le

Tabella 1

Assunzione energetica raccomandata per gli adolescenti (Recommended Dietary Allowance, 1989).

ETÀ (anni)	RICHIESTA MEDIA (kcal/cm di altezza)	RICHIESTA MEDIA (kcal/giorno)
Maschi		
• 11-14	15,9	2500
• 15-18	17,0	3000
• 19-24	16,4	2900
Femmine		
• 11-14	14,0	2200
• 15-18	13,5	2200
• 19-24	13,4	2200

Tabella 2

Assunzione proteica raccomandata per gli adolescenti (Recommended Dietary Allowances, 1989).

ETÀ (anni)	RICHIESTA MEDIA (g/cm altezza)
Maschi	
• 11-14	0,29
• 15-18	0,34
• 19-24	0,33
Femmine	
• 11-14	0,29
• 15-18	0,27
• 19-24	0,28

determinazioni della prealbumina e della proteina che lega il retinolo costituiscono gli indicatori più sensibili di una condizione di malnutrizione.

Per quanto riguarda i lipidi, attualmente le raccomandazioni per l'adolescente suggeriscono che l'intake di acidi grassi saturi dovrebbe essere inferiore al 10% del totale delle calorie, il totale dei lipidi dovrebbe mantenersi inferiore al 30%, ma non meno del 20% del totale delle calorie e il colesterolo dovrebbe essere inferiore a 200-300 mg al giorno, per garantire un'adeguata copertura delle necessità dell'organismo e allo stesso tempo per prevenire le malattie degenerative croniche a carico del sistema cardio-vascolare, che trovano la loro origine nei comportamenti dietetici dell'infanzia e dell'adolescenza (American Academy of Pediatrics, 1998).

Il fabbisogno di carboidrati si ottiene per sottrazione dall'intake calorico giornaliero raccomandato degli equivalenti energetici di proteine e di lipidi ed è stimato pari al 55-60% dell'intake totale di energia. Si raccomanda un'adeguata combinazione di zuccheri semplici, carboidrati a lento assorbimento e fibre. I carboidrati semplici non dovrebbero superare il 10-12% dell'energia giornaliera, per garantire un fisiologico rilascio dell'insulina nel sangue e per prevenire le carie dentali. Si consiglia inoltre di aumentare il consumo di vegetali, legumi e frutta, per stabilire un rapporto favorevole tra proteine ed energia e tra grassi saturi e insaturi e di incrementare l'apporto di carboidrati a lento assorbimento e di fibre.

L'aumentata velocità di crescita del periodo adolescenziale conduce ad una incrementata necessità anche di mine-

rali: in particolare di calcio, ferro e zinco. Il calcio è necessario per sostenere l'incremento della massa ossea, il ferro per aiutare l'aumento delle cellule della serie rossa e della massa muscolare, lo zinco per generare nuovo tessuto scheletrico e muscolare. Nonostante l'aumentato fabbisogno di questi minerali, spesso la loro assunzione durante l'adolescenza risulta inferiore ai livelli raccomandati. Sono inoltre necessarie per garantire una crescita adeguata diverse vitamine, tra cui la vitamina A, la vitamina D, la vitamina C e le vitamine del gruppo B.

LO STATO OTTIMALE AL MOMENTO DEL CONCEPIMENTO

All'inizio della gravidanza è importante effettuare una valutazione nutrizionale dettagliata, principalmente attraverso un esame fisico completo, che raccoglie le misure antropometriche (altezza, peso e pliche cutanee) e che può evidenziare la presenza di alterazioni legate ad eventuali deficit di macro o micronutrienti, e attraverso una indagine dell'intake alimentare materno conseguita mediante un apposito questionario alimentare (Food Frequency Questionnaire). Laddove vi fosse il sospetto di

deficit nutrizionali, è fondamentale una valutazione biochimica di alcuni nutrienti o dei loro metaboliti urinari.

Lo screening biochimico nutrizionale è effettuato con il dosaggio plasmatico di elettroliti, glucosio, magnesio, calcio, colesterolo, lipidi, enzimi epatici, albumina, azotemia e ferritina. Se l'intake individuale è inferiore al 70% dei valori raccomandati, si realizza in genere una riduzione del contenuto di emoglobina, di ferritina e di albumina.

Alcune manifestazioni cliniche precoci di deficit nutrizionali consistono in lesioni gengivali associate a ipovitaminosi C, cheilite angolare in caso di ariboflavinosi, lesioni oculari e cutanee in presenza di ipovitaminosi A e ipertrofia della ghiandola tiroidea associata a deficit di iodio.

NUTRIZIONE IN GRAVIDANZA

Durante la gravidanza, l'alimentazione svolge un ruolo importante e una corretta alimentazione è probabilmente il fattore ambientale in grado di influenzare maggiormente l'esito della gestazione. In questo periodo, infatti, i nutrienti che vengono assunti dalla madre contribuiscono non solo al suo benessere ma anche a quello del bambino.

La gravidanza costituisce un'eccellente e, spesso, unica occasione per indurre comportamenti alimentari migliori, con un impatto sulla qualità di vita e sulla longevità.

Un eccessivo aumento di peso durante la gravidanza può essere infatti associato ad alterazioni metaboliche (obesità, diabete gestazionale), che possono avere importanti conseguenze sul feto. Allo stesso modo la malnutrizione può giocare un ruolo sfavorevole per l'unità materno-fetale, determinando un maggior rischio di parti pretermine e di iposviluppi fetali, una maggior morbilità e mortalità materna, con effetti differenti a seconda del momento di insorgenza.

La carestia nella popolazione olandese durante la seconda guerra mondiale ha offerto un modello per verificare l'impatto della malnutrizione, a seconda del momento dell'esposizione, sul feto e sul suo benessere nel futuro. Dagli studi emerge che l'esposizione alla carestia ad inizio gravidanza determina in età adulta un maggior rischio di coronaropatie, di iperlipemia e coagulopatia. La carestia nel corso del secondo trimestre risulta associata ad un maggior rischio di patologie ostruttive delle vie aeree, mentre una malnutrizione nell'ultimo periodo della gravidanza

comporta un maggior rischio di intolleranza agli zuccheri.

GUADAGNO DI PESO RACCOMANDATO DURANTE LA GRAVIDANZA

L'aumento di peso medio nelle primigravide sane che mangiano regolarmente senza restrizioni è calcolato pari a 12,5 Kg. Questo guadagno di peso considera 2 principali componenti:

- 1) i prodotti del concepimento: feto, liquido amniotico e placenta;
- 2) l'accrescimento dei tessuti materni: espansione del volume di sangue e dei fluidi extracellulari, aumento di volume dell'utero, delle ghiandole mammarie e dei depositi materni (tessuto adiposo).

Uno scarso aumento di peso è associato con un aumentato rischio di ritardo di crescita intrauterina e della mortalità perinatale. Un eccessivo aumento di peso è associato ad un elevato peso alla nascita e secondariamente ad un incrementato rischio di complicanze associate al parto per sproporzione feto-pelvica.

Il peso materno prima della gravidanza è un fattore determinante della crescita fetale e del guadagno di peso.

Tabella 3

Aumento ponderale consigliato durante la gravidanza in relazione al valore di BMI di partenza.

Categorie peso per altezza	Guadagno di peso totale raccomandato (Kg)
Basso (BMI < 19,8)	12,5-18
Normale (BMI 19,8-26,0)	11,5-16
Alto (BMI > 26-29)	7-11,5

Allo stesso aumento di peso, le donne magre partoriscono bambini più piccoli di peso rispetto alle donne con un maggior peso iniziale. Poiché un più alto peso alla nascita determina un minor rischio per i neonati, le attuali raccomandazioni per il guadagno di peso durante la gravidanza sono maggiori per le donne di basso peso e minori per le donne in sovrappeso o obese (Tabella 3).

Le raccomandazioni per il guadagno di peso durante la gravidanza sono formulate in risposta alla necessità di bilanciare i benefici dell'aumento del peso fetale con i rischi connessi al parto, alla nascita e alla ritenzione di peso materno nel periodo post-partum.

AGGIUSTAMENTI FISIOLGICI DELLA GRAVIDANZA

La gravidanza è un processo fisiologico associato a modificazioni reversibili a carico degli organi e delle vie metaboliche materne, a cominciare dal primo trimestre. Le due principali compo-

nenti che indirizzano questi cambiamenti sono:

- a) un aumento del 50% del volume plasmatico, con un parallelo incremento del 20% della massa di emoglobina;
- b) un aumento dei livelli di estrogeni, progesterone e di altri ormoni placentari, tra cui la somatomammotropina corionica umana (anche chiamata ormone lattogeno placentare umano).

Questo ormone, che possiede una struttura molto simile a quella dell'ormone della crescita, è in grado di stimolare la lipolisi e di antagonizzare l'azione dell'insulina, venendo a costituire un importante fattore di mantenimento del flusso di substrati e di energia dalla madre al feto.

L'incremento del volume ematico raggiunge il suo apice a 32-34 settimane di gravidanza ed è legato principalmente all'espansione del volume di plasma (responsabile del 45-50% dell'incremento) e in parte all'aumento della massa cellulare (15-20%). Poiché l'e-

spansione della massa dei globuli rossi è proporzionalmente inferiore rispetto all'espansione del plasma, la concentrazione dell'emoglobina e i valori dell'ematocrito si riducono. Questi cambiamenti non modificano, tuttavia, il volume globulare medio dei globuli rossi (MCV) e generalmente regrediscono spontaneamente 8-10 settimane dopo il parto.

Altri processi di adattamento interressano l'organismo della donna durante la gravidanza, per esempio l'aumento della gittata cardiaca con un picco a 28 settimane, l'accumulo di liquido a livello interstiziale e i cambiamenti a carico della funzione renale (aumento del tasso di filtrazione), gastrointestinale e genitourinaria (aumento della motilità). Questi aggiustamenti fisiologici sono responsabili di alterazioni a carico dei livelli ematici di molti componenti nutritivi nel plasma. I nutrienti idrosolubili (albumina sierica, ferritina, vitamina C, acido folico, vitamina B6 e B12) si riducono progressivamente durante la gravidanza, mentre i livelli serici di nutrienti liposolubili, come il carotene e la vitamina E, aumentano del 50% (legati anche alle modifiche del quadro lipoproteico, vedi in seguito). I livelli di vitamina A non subiscono variazioni significative. Gli ormoni tiroidei T3 e T4 aumentano

durante la gravidanza determinando un lieve ipertiroidismo, mentre i cambiamenti dei livelli plasmatici di insulina determinano una riduzione della tolleranza periferica ai glucidi che incrementa il rischio di sviluppo di una forma di diabete molto spesso temporaneo (diabete gestazionale). La gravidanza rappresenta, infatti, un evento scatenante per i soggetti a rischio di questa malattia.

L'accrescimento dell'apparato scheletrico ed emopoietico fetale determina un aumentato consumo di calcio, ferro e zinco. Aumentano le modificazioni legate al metabolismo dei lipidi, raddoppiano i livelli sierici di trigliceridi e colesterolo e aumentano i fattori della coagulazione (Tabelle 4 e 5).

La donna in gravidanza può provvedere al fabbisogno per lei stessa e per il feto in tre diversi modi.

- 1) Il più comune è l'introduzione degli alimenti attraverso la fisiologica via enterale, seguita dai processi di digestione, assorbimento, trasporto lungo la circolazione materna, la loro metabolizzazione e, infine, il trasferimento dei nutrienti al feto attraverso la placenta. I carrier materni giocano un ruolo fondamentale nel trasporto dei nutrienti alla placenta.

Tabella 4

Principali alterazioni biochimiche (plasmatiche e urinarie) che si realizzano durante la gravidanza.

↓ stato marziale
↑ globuli bianchi
↓ ↓ albumina sierica
↓ vitamina C, folati e B12 sierica
↑ carotene sierico
= vitamina A
↑ tocoferolo sierico
↑ N1-metilnicotinamide
↑ riboflavina urinaria
↑ escrezione di acido xanturico

Tabella 5

Principali alterazioni metaboliche che si realizzano nella donna durante la gravidanza.

↑ T3 e T4 plasmatici
↑ insulina plasmatica
↑ intolleranza glucidica
↑ assorbimento di calcio e ferro
↑ ritenzione dell'azoto (anabolismo)
↑ trigliceridi, colesterolo, fibrinogeno

L'efficienza di questo sistema di trasporto nutrizionale è determinata da un corretto funzionamento del sistema cardiovascolare, da un flusso uterino adeguato e da un'adeguata concentrazione dei nutrienti nella madre.

2) L'assunzione di nutrienti potrebbe, in situazioni fisio-patologiche particolari, essere sostituita o implementata dall'alimentazione enterale o parenterale anche per un periodo prolungato di tempo.

3) In ultimo, in situazioni di malnutrizione estreme, vi può essere la mobilitazione di nutrienti dalle riserve corporee materne per la richiesta di calorie, proteine, minerali e vitamine necessarie per la crescita e lo sviluppo del feto. Tuttavia, anche in situazioni di fisiologia, l'apporto di alcuni comparti di riserva può risultare rilevante.

TRASFERIMENTO PLACENTARE DI NUTRIENTI

Il trasporto di nutrienti dalla madre al feto avviene attraverso la placenta durante tutta la vita intrauterina. Le complicanze materne gravidiche, come cardiopatie, nefropatie croniche, diabete, preeclampsia o ipertensione indotta dalla gravidanza, possono compromettere la capacità materna di liberare i nutrienti essenziali così come l'ossigeno attraverso la placenta in direzione del feto. Va ricordato che il feto cresce circa 30 grammi al giorno durante le ultime 16 settimane di gravidanza.

Il trasferimento placentare di nutrienti dipende dalla loro concentrazione nel plasma materno e da una adeguata perfusione del flusso placentare uterino. Il trasferimento di nutrienti aumenta fino a sei volte durante la gravidanza ed è alimentato dal glucosio. La maggior parte degli elettroliti, dei gas ematici, delle vitamine liposolubili attraversa il sinciziotrofoblasto per semplice diffusione. I carboidrati, invece, attraversano la placenta per diffusione facilitata, mentre aminoacidi, vitamine idrosolubili e ioni essenziali (come il calcio e il ferro) per trasporto attivo.

Il risultato di queste tre vie di trasporto e dei gradienti di concentrazione

dei nutrienti nel versante materno e in quello fetale caratterizza l'interazione materno-fetale. Certi nutrienti sono preponderanti nella madre o nel feto mentre altri sono in equilibrio nei due versanti. Le vitamine idrosolubili ed alcuni metalli essenziali sono inferiori nella madre, mentre le vitamine liposolubili, sono generalmente maggiori, specie nelle donne supplementate.

FABBISOGNI NUTRIZIONALI IN GRAVIDANZA

La determinazione dei fabbisogni nutrizionali durante la gravidanza è complicata poiché i livelli di nutrienti nei tessuti e nei fluidi disponibili per la valutazione sono normalmente alterati e soggetti a cambiamenti indotti dall'azione ormonale, dall'aumento del volume di plasma e dai cambiamenti nella funzione renale. La concentrazione dei nutrienti nel plasma e nel sangue è spesso ridotta a causa dell'espansione del volume di plasma e dei cambiamenti nella funzionalità renale, sebbene le quantità circolanti totali possono essere enormemente incrementate.

Energia

I fabbisogni energetici in gravidanza

sono generalmente stimati essere pari alla somma della spesa energetica totale di una donna non in gravidanza, di una spesa energetica aggiuntiva di 8 kcal/età gestazionale necessaria per sostenere la gravidanza e di una quantità di energia di 180 kcal/dì che viene depositata nell'organismo materno per sostenere successivamente l'allattamento. Poiché la spesa energetica totale non cambia enormemente ed il guadagno di peso è minimo nel primo trimestre, l'intake energetico addizionale è raccomandato soltanto nel secondo e nel terzo trimestre ed è approssimativamente pari a 340 e 450 kcal, rispettivamente.

Proteine

Durante la gravidanza è necessario incrementare di circa il 50% l'intake proteico, per fornire quei grammi (≈ 20 g) di proteine che normalmente vengono depositati nel feto, nel tessuto placentare e nei tessuti della madre durante il secondo e il terzo trimestre.

Vitamine e minerali

La concentrazione di molte vitamine e minerali mostra una lenta, graduale riduzione all'aumentare dell'età gestazionale, che può essere dovuta primariamente all'emodiluizione. Altre molecole

invece aumentano o rimangono costanti a causa di cambiamenti indotti dalla gravidanza sui livelli delle molecole di trasporto.

Per quanto riguarda la vitamina A sono raccomandati intake incrementati del 10%. Bassi livelli materni di vitamina A talvolta si associano a ritardo di crescita intrauterina del feto nelle comunità ad alto rischio di deficit.

Il deficit di vitamina D durante la gravidanza è associato a severe alterazioni del metabolismo del calcio sia nella madre che nel feto, tra cui ipocalcemia neonatale e tetania, ipoplasia dello smalto dentale e osteomalacia materna. La supplementazione con 400 UI di vitamina D al giorno nelle donne che mostrano il deficit riduce l'incidenza di ipocalcemia neonatale, tetania e osteomalacia mentre quantità più elevate (1000 UI/dì) sembrano incrementare il guadagno di peso e di lunghezza nei bambini in epoca post-natale.

La vitamina C aiuta l'organismo ad utilizzare il ferro, migliorandone in particolare l'assorbimento. L'utilizzo totale di questo minerale durante la gravidanza è valutato pari a 1040 mg, di cui 200 mg sono trattenuti dalla donna dopo il parto mentre 840 mg sono permanentemente perduti, in parte trasferiti al feto (circa 300 mg), in parte utilizzati per la for-

mazione della placenta (50-75 mg), per l'espansione della massa dei globuli rossi (circa 450 mg), in parte persi (circa 200 mg) con la massa ematica durante il parto. A causa dell'emodiluizione che si realizza durante la gravidanza la concentrazione dell'emoglobina, la percentuale di saturazione della transferrina e la ferritina del siero tendono a ridursi, tuttavia per facilitare il trasferimento del ferro al feto, i livelli di transferrina aumentano da 3 mg/L (valore pre-gravidanza) a 5 mg/L nell'ultimo trimestre della gravidanza. Per mantenere le scorte materne di ferro ed evitare l'instaurarsi di un deficit di ferro, durante la gravidanza è raccomandato un incremento dell'intake quotidiano da 9 mg a 27 mg. Poiché questi livelli non sono raggiungibili con l'assunzione degli alimenti, una supplementazione è generalmente raccomandata in questo periodo della vita.

Il calcio è un altro importante nutriente per la donna gravida e dovrebbe raggiungere 1200 mg al giorno. Poiché il fabbisogno fetale è elevato, è necessario aumentarne l'introduzione materna per prevenirne la mobilitazione dai tessuti materni. Le migliori risorse di calcio sono il latte e i prodotti caseari. In caso d'intolleranza al lattosio, è possibile migliorare l'apporto di calcio con

altri alimenti ricchi in calcio come sardine, salmone, broccoli, spinaci e succhi di frutta arricchiti del minerale.

Bassi livelli di iodio alimentare, osservati nelle zone endemiche, riducono la sintesi degli ormoni tiroidei con conseguente ipotiroidismo e rallentamento del metabolismo materno. Nel caso di una gravidanza condotta da una donna con apporto insufficiente di iodio si possono osservare aborti, cretinismo, ipotiroidismo nei bambini e negli adulti. Il deficit materno di iodio può determinare un ipotiroidismo fetale con severo ritardo mentale. Gli ormoni della tiroide sono infatti indispensabili per il normale sviluppo e la normale maturazione dell'encefalo. Le diverse manifestazioni del cretinismo dipendono dallo stadio della gravidanza in cui si sviluppa l'ipotiroidismo. Il danno a carico dell'encefalo è meno severo se l'ipotiroidismo si manifesta tardivamente nel corso della gravidanza. Il cretinismo può essere evitato correggendo il deficit materno di iodio prima o durante i primi tre mesi della gravidanza. La quantità di iodio raccomandata durante la gravidanza è pari a 220 µg al giorno.

La dieta può influenzare il benessere del nascituro, addirittura prima del concepimento. Per esempio, l'acido folico è in grado di prevenire i difetti del

tubo neurale (inclusa la spina bifida) intercorrenti nelle prime fasi di sviluppo embrionale. Uno stato materno compromesso riguardo all'acido folico si associa a severi outcome della gravidanza, tra cui basso peso alla nascita, distacco di placenta, aumentato rischio di aborto spontaneo e di difetto del tubo neurale. La supplementazione con acido folico previene sia la manifestazione che la ricorrenza dei difetti del tubo neurale e riduce significativamente l'incidenza di basso peso alla nascita. L'assunzione raccomandata di acido folico durante la gravidanza è di 600 µg al giorno. Poiché si stima che un apporto medio di 200 µg al giorno possa già essere presente con una normale dieta, la raccomandazione farmacologia generalmente è di 400 µg al dì. La supplementazione di acido folico deve essere incoraggiata prima e in corso della gravidanza, specialmente nei primi 28 giorni, per la possibilità che anche in questo periodo immediatamente seguente il concepimento si possano correggere gli squilibri che con l'evoluzione dei tessuti fetali diventano incorreggibili. Va sottolineato come, a fronte dei sicuri effetti benefici dell'acido folico, le raccomandazioni di prescrizione siano ancora disattese, con una diminuzione del tasso di difetti del tubo neurale minore

del previsto.

La dieta materna influisce sulla deposizione di acido docosaesaenoico (DHA o 22:6 n-3) e di acido arachidonico (20:4n-6) al feto. Gli acidi grassi sono trasferiti al feto attraverso la placenta e accumulati a livello della materia grigia della corteccia cerebrale e in altri organi, soprattutto durante le ultime dieci settimane di gravidanza. La loro presenza nei tessuti fetali facilita una corretta formazione della retina e delle membrane cerebrali, con possibilità di migliorare le capacità visive e cognitive. La supplementazione materna di DHA in gravidanza favorisce l'incremento dei livelli di DHA circolanti nel bambino e nei lipidi del latte, a loro volta associati ad un miglioramento della "performance" visiva. La supplementazione materna in corso di gravidanza e allattamento migliora anche la risposta ai test psicotellettivi a 4 anni di età. Recentemente è stato osservato che una più alta concentrazione materna di DHA (>3,0%/totale degli acidi grassi) si associa ad una maggiore maturazione del "sistema sonno-veglia" neonatale.

Durante la gravidanza, le richieste materne per gli acidi grassi polinsaturi a lunga catena della serie n-3 tengono conto della quota che va incontro ad ossidazione per la produzione di energia

e delle richieste fisiche per la madre e dell'accrescimento per il feto. Alcuni studi stimano che il feto necessita di circa 50-60 mg al giorno di LCPUFA n-3 durante l'ultimo trimestre della gravidanza, principalmente DHA, trasferito attraverso la placenta.

ALIMENTI DA EVITARE DURANTE LA GRAVIDANZA

Nessun livello di alcool può essere considerato sicuro in gravidanza. L'alcool appare infatti associato a parto prematuro e ad iposviluppo fetale. Per quanto riguarda la caffeina, che è presente oltre che nel caffè anche nel cioccolato e nelle bevande gassate, è raccomandabile evitare di superare 300 mg di caffeina al giorno. Infine dovrebbe essere evitata l'assunzione di saccharina, che potrebbe attraversare la placenta e depositarsi nei tessuti fetali.

Alcune malattie come la toxoplasmosi e la listeriosi, in grado di provocare danni al prodotto del concepimento, possono essere veicolate dagli alimenti. Nelle donne recettive per tali malattie sarà necessario astenersi dall'introduzione dei seguenti alimenti:

- formaggio morbido non pastorizzato come feta, brie, formaggio di capra

e altri prodotti simili;

- latte non pastorizzato;
- uova crude o alimenti che ne contengono;
- carni, pesce o crostacei crudi o pochi cotti.

Alcuni pesci come il tonno e lo sgombro andrebbero evitati, nonostante la presenza di acidi grassi essenziali come gli omega 3 e il basso contenuto in grassi saturi, per la possibile presenza di alti livelli di mercurio, il quale può danneggiare il tessuto nervoso cerebrale fetale.

L'ADOLESCENTE IN GRAVIDANZA

La gravidanza, particolarmente durante l'adolescenza, rappresenta un periodo delicato dal punto di vista nutrizionale. Molto spesso gli adolescenti che intraprendono una gravidanza presentano una condizione nutrizionale basale inadeguata, un background socio-economico sfavorevole e una bassa conoscenza delle adeguate abitudini dietetiche, e pertanto seguono una dieta di bassa qualità che viene generalmente mantenuta durante la gravidanza.

I consigli nutrizionali per un'adolescente in gravidanza devono tener conto della salute sia della madre sia

del feto. È stata avanzata l'ipotesi che durante la gravidanza l'incremento ponderale ottimale debba essere maggiore nelle adolescenti per una migliore sopravvivenza del feto, poiché sia la madre che il feto competono per i nutrienti.

Si stima che le richieste energetiche per le adolescenti con vita sedentaria siano di almeno 2400-2600 kcal al giorno, mentre per le adolescenti fisicamente attive o in rapida crescita siano addizionate di almeno 50 kcal/kg di peso corporeo al giorno.

Le adolescenti in gravidanza, specie quelle ancora in crescita al momento del concepimento, rappresentano una popolazione a rischio. Tra le conseguenze negative si osservano un incrementato rischio di aborto, di parto pretermine, di neonati con basso peso alla nascita e di mortalità nel primo anno di vita. Tipicamente la crescita della donna si completa circa 4 anni dopo la comparsa del menarca. Una condizione socio-economica bassa, l'im maturità ginecologica, uno stato nutrizionale inadeguato e un'incompleta crescita della madre rappresentano fattori importanti in grado di influenzare l'esito della gravidanza. Diversi studi hanno infatti dimostrato che quasi il 50% delle adolescenti continuano a crescere durante la

gravidanza. Questa crescita è associata con un maggiore guadagno di peso, un accumulo di grassi ed una maggiore ritenzione di peso dopo il parto rispetto alle adolescenti che hanno terminato la crescita e alle donne mature. Paradossalmente, a dispetto dei cambiamenti corporei materni, i neonati delle donne ancora in crescita sono più piccoli rispetto a quelli nati da donne che hanno terminato il periodo di crescita. Questa significativa riduzione del tasso di crescita fetale è attribuito alla competizione per i nutrienti che si realizza tra il corpo della madre e l'unità utero-fetale.

L'ALLATTAMENTO

COME OTTIMIZZARE

LA PERFORMANCE DELLA MAMMA

CHE ALLATTA: ENERGIA

E PROTEINE, ATTIVITÀ FISICA,

SUPPLEMENTAZIONE (DHA,

VITAMINA D, VITAMINA K)

Il latte materno costituisce l'alimento ideale del neonato e la principale fonte di nutrimento nei primi mesi di vita. Diversi studi hanno dimostrato che i bambini allattati al seno presentano un rischio inferiore di sviluppare malattie infettive e non infettive e sviluppano

forme più lievi di infezioni respiratorie ed intestinali rispetto ai bambini non allattati al seno. Altri studi suggeriscono che il minor incremento di peso osservato nei bambini allattati al seno nei primi anni di vita, accompagnato da una normale crescita, può garantire una minore incidenza di sovrappeso e di obesità in età infantile e adolescenziale.

Ulteriori evidenze hanno dimostrato che l'allattamento al seno può avere effetti benefici nel ridurre il rischio di insorgenza delle malattie croniche (celiachia, malattie infiammatorie croniche, diabete tipo 1 e 2, patologie allergiche e tumori dell'infanzia) e nel migliorare lo sviluppo cognitivo. Anche la donna ottiene benefici dalla pratica dell'allattamento al seno, che possono essere di natura sia fisica, per l'azione dell'ossitocina sull'utero (espulsione della placenta, riduzione dell'emorragia post-partum e rapida involuzione uterina), sia psicologica, per l'aumento dell'autostima, sia emozionale, per il rafforzamento del legame tra madre e neonato. Fattori addizionali a favore dell'allattamento al seno riguardano la sicurezza dal punto di vista microbiologico e la sua disponibilità. È quindi fondamentale che la donna sia supportata e incoraggiata nella pratica dell'allattamento sin dai primi mesi della gravidanza e che la sua dieta

sia adeguata per favorire la produzione del latte e soddisfare le richieste nutrizionali del neonato. Il successo dell'allattamento al seno inizia pertanto durante la gravidanza e coinvolge sia il fattore nutrizionale, per la creazione di adeguate riserve di nutrienti, sia la componente psicologica, che riflette la volontà e il desiderio di allattare.

La dieta della madre durante la gravidanza e l'allattamento ha un'influenza diretta sullo stato di salute del suo bambino. Un'adeguata lattazione si ottiene quando il bambino allattato esclusivamente al seno cresce bene e gli indici nutrizionali della madre si mantengono entro limiti di norma. Il fabbisogno nutrizionale durante la lattazione è considerevolmente maggiore di quello richiesto durante la gravidanza, infatti si calcola che durante i primi 4-6 mesi di vita i bambini raddoppiano il peso corporeo accumulato durante tutta la gravidanza. Da alcuni studi emerge inoltre che il latte materno prodotto in quattro mesi richiede un quantitativo di energia equivalente alla spesa energetica dell'intera gravidanza.

Pochi dati sono attualmente disponibili circa le assunzioni di energia e di nutrienti delle donne che allattano, in particolare delle donne italiane. Giammariolo e coll. (2002) hanno studiato

un gruppo di donne italiane che praticavano un allattamento esclusivo al seno, valutando la loro assunzione di energia e di macronutrienti. Da tale studio è emerso che esistono differenze tra le abituali assunzioni delle donne che allattano e i fabbisogni energetici raccomandati: l'assunzione media di energia è generalmente più bassa, mentre l'intake di proteine e la percentuale di energia derivante dai lipidi, e in particolare dagli acidi grassi saturi, è più elevata dei valori raccomandati. La quota di grassi polinsaturi risulta entro le assunzioni raccomandate, mentre la percentuale di energia derivante dai carboidrati e il quantitativo di fibre sono nettamente inferiori ai livelli consigliati. Per quanto riguarda i micronutrienti, lo studio condotto da Mackey e coll. (1998) negli Stati Uniti suggerisce alle donne che allattano di incrementare le fonti di alcuni nutrienti che appaiono limitati nelle loro diete, come calcio, zinco, folato, vitamina E, D e B6.

Esempi di assunzioni raccomandate di energia e nutrienti durante la gravidanza e la lattazione sono indicati nella tabella 6. Queste raccomandazioni sono basate sulle attuali conoscenze circa la quantità di latte prodotta durante la lattazione, il suo contenuto in energia e in nutrienti e l'ammontare delle riserve

materne. Risulta indispensabile che buone riserve di proteine e di lipidi vengano accumulate durante la gravidanza per garantire un'ottimale produzione di latte, che generalmente non si raggiunge quando le raccomandazioni nutrizionali vengono intraprese soltanto nel periodo post-partum.

Le linee guida suggeriscono per la donna che allatta una dieta varia, bilanciata e adeguata a coprire le necessità energetiche della madre e del neonato. Si raccomanda di includere nell'alimentazione di ogni giorno diversi gruppi di alimenti: cereali, frutta, verdura, latticini e alimenti proteici (legumi e carni). È anche fondamentale assicurare un adeguato stato di idratazione, per ottimizzare la produzione quantitativa di latte (Tabella 7). Per garantire un'adeguata produzione di latte, durante i primi 6 mesi di lattazione le donne necessitano di un intake energetico addizionale rispetto alle assunzioni pre-gravidanza di circa 330 kcal al giorno (1383 kJ/di), calcolato in base alla stima della spesa energetica per la produzione di latte (pari a 500 kcal al giorno o 2095 kJ/di) e alla quota di energia fornita dalle riserve nutrizionali dell'organismo accumulate durante la gravidanza (circa 170 kcal al giorno o 712 kJ/di). Nel secondo trimestre il fabbisogno energetico

Tabella 6

Intake di energia e di proteine raccomandati per la popolazione spagnola (rivisti nel 1998; Dipartimento di Nutrizione, Complutense University of Madrid).

		Donne	Gravidanza		Lattazione	
		20-39 anni	Adulto	Adolescente	Adulto	Adolescente
Energia	kcal	2300	+ 250	+ 300	+ 500	+ 500
	kJ	9623	+ 1046	+ 1300	+ 2092	+ 2100
Proteine (g)		41	+ 15	+ 30	+ 25	+ 20
Calcio (mg)		800	+ 600	–	+ 700	–
Ferro (mg)		18	18	–	18	–
Iodio (°g)		110	+ 25	–	+ 45	–
Zinco (mg)		15	20	–	25	–
Magnesio (mg)		330	+ 120	–	+ 120	–
Tiamina (mg)		0.9	+ 0.1	+ 0.4	+ 0.2	+ 0.5
Riboflavina (mg)		1.4	+ 0.2	+ 0.3	+ 0.3	+ 0.5
Equivalenti niacina (mg)		15	+ 2	+ 2	+ 3	+ 5
Vitamina B6 (mg)		1.6	+ 2	+ 0.6	+ 1.5	+ 0.5
Acido folico (µg)		200	+ 200	+ 400	+ 100	+ 100
Vitamina B12 (µg)		2	2.2	+ 1.0	+ 2.6	+ 1.0
Vitamina C (mg)		60	80	+ 20	85	+ 40
Vitamina A, equivalenti retinolo (µg)		800	800	+ 200	1300	+ 400
Vitamina D (µg)		5	10	+ 5	10	+ 5
Vitamina E (mg)		12	+ 3	+ 2	+ 5	+ 3

nutrizionale si riduce a 400 kcal al giorno poiché la produzione di latte passa da 780 ml a 600 ml al giorno. L'energia necessaria per produrre un litro di latte è infatti stimata intorno alle 700 kcal. Un apporto energetico insufficiente in corso di allattamento determina principalmente una riduzione del volume del latte prodotto, ma ne modifica poco la composizione.

Come in gravidanza, anche durante l'allattamento si consigliano pasti piccoli e frequenti, in grado di includere il maggior numero di alimenti appartenenti a categorie alimentari diverse. Non esiste infatti uno specifico alimento in grado di incrementare la produzione di latte, quanto piuttosto una adeguata combinazione di più alimenti.

Per una mamma in condizioni di sot-

Tabella 7

Porzioni raccomandate di alimenti e loro contributo in micronutrienti.

Gruppo di alimenti	Donna adulta	Donna in gravidanza	Donna che allatta	Fonti principali	Nutrienti principali
Pane e cereali	3-6	4-5	4-5	Pane, pasta, riso, legumi, cereali, patate etc.	Carboidrati complessi), vitamine (gruppo B) e fibre
Vegetali	2-3	2-4	2-4	Ampia varietà basata sulla disponibilità stagionale; include insalata ogni giorno	Vitamine, minerali, acqua e fibre
Frutta	2-3	2-3	2-3	Ampia varietà basata sulla disponibilità stagionale	Vitamine, minerali, acqua e fibre
Latticini	2-4	3-4	4-5	Latte, prodotti di latte fermentati, formaggio (preferiti prodotti a basso contenuto di grassi)	Proteine, lipidi e calcio
Alimenti proteici	1 1/2- 2 1/2	2 1/2	2 1/2	Carne, pollame, pesce, uova Legumi, nocciole e cereali	Proteine (di valore biologico variabile) Lipidi (di origine vegetale o animale)
Grassi aggiunti	3-5	4	4	Preferibilmente olio di oliva o di semi	Lipidi, vitamina E
Acqua	>2	4-6	6-8 bicchieri	Acqua di rubinetto o in bottiglia, tè alle erbe e bevande non alcoliche a basso contenuto di zucchero	Acqua

topeso, che trova difficoltà nella completa assunzione delle quantità energetiche raccomandate, dovrebbero essere considerati cibi arricchiti o supplementi dietetici, soprattutto per migliorare l'apporto di

calcio, che appare spesso deficitario.

La composizione della dieta materna può influenzare il sapore e il colore del latte prodotto e la funzione digestiva del neonato. L'assunzione di alcuni alimenti

e spezie quali carciofo, cipolla, asparagi, rapa, porro, legumi, aglio e pepe può alterare il sapore del latte. Prima di eliminare completamente questi alimenti dalla dieta, si raccomanda di osservare la reazione del bambino dopo l'assunzione, poiché le risposte sono molto variabili e possono addirittura non essere presenti o perfino positive. Nel caso in cui il bambino ha una storia familiare di allergie, può essere prudente per la mamma evitare cibi potenzialmente allergizzanti, come frutti tropicali, cioccolato, pesce, latte vaccino e uova, soprattutto nei primi mesi di allattamento. È inoltre consigliato di limitare l'assunzione di alcool e tabacco, nonché di alcuni farmaci. Può essere prudente limitare l'assunzione di caffè e prodotti contenenti caffeina.

Acidi grassi polinsaturi durante la lattazione

Lo stato nutrizionale della madre sembra influenzare la concentrazione dei lipidi, e quindi il contenuto di energia del latte materno, così come la sua composizione in acidi grassi e le proprietà immunologiche.

Come in gravidanza, durante la lattazione l'equilibrio degli acidi grassi materni è delicato e deriva dall'abilità della madre di rimuovere le riserve corporee e di sintetizzare lipidi a livello endogeno.

Durante la lattazione, le perdite corporee materne di DHA per la produzione del latte sono pari a circa 70-80 mg al giorno, che si aggiungono alle quantità perse con l'ossidazione o utilizzate per soddisfare le richieste materne. La concentrazione plasmatica materna si riduce di circa il 30% nel periodo post-partum. Secondo diversi studi, tuttavia, questo cambiamento non si realizza immediatamente dopo il parto e non sembra dipendente dal tipo di allattamento, al seno o con formula. C'è quindi una scarsa evidenza che la deplezione materna sia un diretto risultato della lattazione. La riduzione post-partum della concentrazione di DHA materna può essere invece relazionata ad un effetto ormonale o ad un incrementato utilizzo delle riserve materne di DHA per cause indipendenti dalla lattazione.

Gli studi di supplementazione materna con DHA durante la lattazione hanno evidenziato un incremento dose-dipendente della concentrazione di DHA sia nel plasma materno sia nel latte senza effetti funzionali chiari sulla donna che allatta e sui bambini allattati al seno, tuttavia la prosecuzione dell'assunzione di DHA da parte di donne che già lo assumevano in gravidanza è stata associata ad un miglioramento della prestazione neuro-intellettiva dei bambini

allattati al seno a distanza di 4 anni.

Supplementazione di vitamina D durante l'allattamento

La supplementazione di vitamina D alle madri che allattano ha due principali intenzioni, quella di migliorare lo stato nutrizionale materno di vitamina D e quella di incrementare il passaggio di vitamina D nei bambini allattati al seno. Tuttavia i dati riguardanti la supplementazione di questa vitamina durante la lattazione sono ancora scarsi. La dose appropriata di vitamina D non è infatti nota, e pertanto, in modo arbitrario, è stata definita pari a 400 UI di vitamina D al giorno, quantità che sembra garantire il raggiungimento dei due scopi suddetti. Pochi studi hanno finora analizzato prospetticamente l'effetto della supplementazione di vitamina D durante l'allattamento. In uno studio condotto da Ala-Houhala M (1986), le madri che allattavano venivano supplementate con 1000 UI e 2000 UI di vitamina D al giorno per 15 giorni, manifestando un incremento della concentrazione circolante di 25(OH)-vitamina D di 16 e 23 ng/ml, rispettivamente, nel periodo della supplementazione. Uno studio successivo con supplementazioni pari a 2000 e 4000 UI di vitamina D al giorno per 3 mesi ha ottenuto risultati, relativi

ai valori circolanti di vitamina D, molto simili. La supplementazione materna con vitamina D è risultata inoltre utile per incrementare il contenuto di vitamina D del latte materno.

Calcio

L'allattamento al seno, come la gravidanza, è un periodo di aumentata richiesta di macro e micronutrienti, in particolare di calcio, necessario per la crescita dello scheletro fetale e per la produzione di latte. Le perdite di calcio durante l'allattamento sono maggiori di quelle che si realizzano durante la gravidanza. Le donne che allattano garantiscono ai loro bambini un quantitativo medio di calcio pari a circa 200-250 mg al giorno, talvolta anche 400 mg/dì. Per soddisfare l'incrementata domanda di calcio, si realizzano aggiustamenti fisiologici nell'organismo materno, tra cui un incremento dell'assorbimento intestinale, una riduzione dell'escrezione renale e un incremento del turnover osseo, spesso responsabile di una riduzione della densità minerale ossea e quindi di osteoporosi. La supplementazione dietetica di calcio nella donna che allatta è quindi necessaria per contrastare una rapida riduzione dei livelli plasmatici di calcio. Tuttavia, anche complessi meccanismi endocrini possono parteci-

pare al riassetamento dell'equilibrio del metabolismo del calcio e al recupero delle quote perse al termine dell'allattamento.

Ferro e zinco

Durante l'allattamento le richieste fisiologiche materne di zinco sono incrementate. Le madri che allattano necessitano di zinco per la produzione di latte, per la funzionalità del sistema immune, per la replicazione e la crescita cellulare. Un meccanismo di adattamento materno per far fronte a questa aumentata necessità consiste in un aumento dell'assorbimento intestinale. Tuttavia, la supplementazione di ferro, spesso consigliata a molte donne che allattano, sembra ridurre l'aumento dell'assorbimento intestinale di zinco che tipicamente si osserva durante le fasi precoci della lattazione. L'interazione tra ferro e zinco si realizza attraverso un meccanismo di competizione tra i due ioni per le stesse vie di assorbimento a livello intestinale, che può risultare in una inibizione dell'assorbimento di zinco. I supplementi di ferro, che spesso vengono consigliati durante le prime fasi dell'allattamento, possono saturare un numero limitato di trasportatori intestinali e deprimere così l'assorbimento di zinco a breve termine. Gli effetti a

lungo termine della supplementazione di ferro sull'assorbimento dello zinco durante l'allattamento necessitano tuttavia di ulteriori studi.

Vitamina K nel latte materno

Nei neonati, il deficit di vitamina K rimane un problema importante. La vitamina K attraversa la membrana placentare in piccole quantità ed è presente soltanto in concentrazioni molto basse nel latte materno, nonostante le mamme riescano facilmente ad assumere la quantità dietetica giornaliera raccomandata (1 µg/kg al giorno). I bambini allattati al seno non assumono il quantitativo adeguato di vitamina K attraverso il latte materno e per questo alla nascita è consigliata la profilassi per via orale o intramuscolo.

Influenza della lattazione sulla regolazione del peso corporeo

L'omeostasi del peso materno durante l'allattamento dipende dalla gestione delle risorse energetiche. Alcuni studi suggeriscono la presenza di processi di regolazione che garantiscono un'adeguata produzione di latte in condizioni variabili di disponibilità alimentare. Questi processi coinvolgono la mobilizzazione dei grassi, un'incrementata assunzione di alimenti, la riduzione della

spesa energetica e il cambiamento di composizione o di volume del latte. Nelle prime fasi della lattazione, la mobilitazione dei grassi appare fisiologica e graduale, anche quando i cibi sono rapidamente disponibili. Le evidenze riguardo al ruolo della lattazione sulla riduzione del peso corporeo nel periodo immediatamente successivo al parto, sono tuttavia ancora discordanti. Dewey KG e coll. (1993) hanno dimostrato che le madri che allattano al seno perdono più peso delle donne che allattano con formula nei primi 12 mesi post-partum, altri studi invece non hanno evidenziato una significativa influenza del processo di lattazione sui cambiamenti del peso corporeo. Un motivo per il mancato riscontro di influenza della lattazione sul peso, può risiedere nell'incrementato intake energetico che è stato osservato nella donna che allatta al seno rispetto alla donna che non allatta, probabile conseguenza fisiologica di un'aumentata concentrazione di prolattina che stimola l'appetito. Teoricamente, la riduzione della concentrazione di prolattina con il svezzamento potrebbe determinare una riduzione dell'appetito e quindi dell'intake di energia, tuttavia ancora poco è noto circa l'influenza del svezzamento sui cambiamenti post-partum nel peso e sulla composizione corporea.

CONCLUSIONI

L'importanza dell'alimentazione durante la gravidanza e l'allattamento per ottimizzare lo stato di salute sia della madre che del bambino è oggi universalmente riconosciuta. Numerose ricerche sono in atto per migliorare le conoscenze sul metabolismo materno-placentare e sugli effetti di supplementazioni specifiche nel corso dell'allattamento, allo scopo di migliorare non solo la crescita e lo sviluppo del feto e del lattante, ma anche la salute e lo stato nutrizionale materno.

BIBLIOGRAFIA

- Ala-Houhala M, Koskinen T, Terho A, Koivula T, Visakorpi J
Maternal compared with infant vitamin D supplementation.
Arch Dis Child 61: 1159-1163, 1986.
- Arenz S, Ruckerl R, Koletzko B, et al
Breast-feeding and childhood obesity-a systematic review.
Int J Obes Relat Metab Disord 28: 1247-1256, 2004.
- Barclay BA
Experience with enteral nutrition in the treatment of hyperemesis gravidarum.
Nutr Clin Pract 5: 153-155, 1990.
- Botto LD, Lisi A, Robert-Gnansia E et al
International retrospective cohort study of neural tube defects in relation to folic acid recommendations: are the recommendations working?
BMJ 330: 571, 2005.
- Brewer MM, Bates MR, Vannoy LP
Postpartum changes in maternal weight and body fat depots in lactating vs non-lactating women.
Am J Clin Nutr 49: 259-265, 1989.
- Cervera P, Ngo J
Dietary guidelines for the breast-feeding woman.
Public Health Nutrition 4: 1357-1362, 2001.
- Cheruku SR, Montgomery-downs HE, Farkas SL, Thoman EB, Lammi-Keefe CJ
Higher maternal plasma docosahexanoic acid during pregnancy is associated with more mature neonatal sleep-state patterning.
Am J Clin Nutr 76: 608-613 2002.
- Chung CS, Nagey DA, Veillon C, Patterson KY, Jackson RT, Moser-Veillon PB
A single 60-mg iron dose decreases zinc absorption in lactating women.
J Nutr 132: 1903-1905, 2002.
- Decsi T, Koletzko B
N-3 fatty acids and pregnancy outcomes.
Curr Opin Clin Nutr Metab Care 8: 161-166, 2005.
- DeLong GR
Effects of nutrition on brain development in humans.
Am J Clin Nutr 57: 286-290, 1993.
- Dewey KG, Heinig MJ, Nommsen LA
Maternal weight-loss patterns during prolonged lactation.
Am J Clin Nutr 58: 162-166, 1993.
- Food and Nutritional Board, National Research Council
Recommended Dietary Allowances.
10th Ed. Washington, D.C., National Academy Press, 1989.
- Giovannini M, Agostoni C, Gianni M, Bernardo L, Riva E
Adolescence: macronutrient needs.
Eur J Clin Nutr 54 (1 suppl): 7S-10S, 2000.
- Gong EJ, Heald FP
Diet, nutrition and adolescence.
In: *Modern nutrition in health and disease*. Vol 1, Chapter 47: 759-769.
Edited by: Shils ME, Olson JA, Shike M. 8th Ed, 1994.
- Giammarioli S, Sanzini E, Ambruzzi AM, Chiarotti F, Fasano G
Nutrient intake of Italian women during lactation.
Int J Vitam Nutr Res 72: 329-335, 2002.
- Grattan DR
The actions of prolactin in the brain during pregnancy and lactation.
Prog Brain Res 133: 153-171, 2001.
- Greer FR
Vitamin K status of lactating mothers and their infants.
Acta Paediatr Suppl 28: 533-538, 1999.

- Haggarty P
Effect of placental function on fatty acid requirements during pregnancy.
Eur J Clin Nutr 58: 1559-1570, 2004.
- Harris ED
New insights into placental iron transport.
Nutr Rev 50: 329-331, 1992.
- Helland IB, Smith L, Saarem K, Saugstad OD, Drevon CA
Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age.
Pediatrics 111: 39-44, 2003.
- Hernandez-Avila M, Gonzalez-Cossio T, Hernandez-Avila JE, Romieu I, Peterson KE, Aro A, Palazuelos E, Hu H
Epidemiology 14: 206-212, 2003.
- Hollis BW, Wagner CL
Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation.
Am J Clin Nutr 79: 717-726, 2004.
- Hollis BW, Wagner C
Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant.
Am J Clin Nutr 80 (6 suppl): 1752S-1758S, 2004.
- King JC
Nutrition in pregnancy.
London Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 1982
- King JC
The risk of maternal nutritional depletion and poor outcomes increases in early or closely spaced pregnancies.
J Nutr 133: 1732-1736, 2003.
- Institute of Medicine.
Dietary Reference intakes for energy, carbohydrates, fiber, fat, protein, and amino acids (macronutrients).
Washington, DC: National Academy Press, 1997.
- Jain A, Concato J, Leventhal JM
How good is the evidence linking breastfeeding and intelligence?
Pediatrics 109: 1044-1053, 2002.
- Lenders CM, McElrath TF, Scholl TO
Nutrition in adolescent pregnancy.
Curr Opin Pediatr 12: 291-293, 2000.
- Mackey AD, Picciano MF, Mitchell DC, Smiciklas-Wright H
Self-selected diets of lactating women often fail to meet dietary recommendations.
J Am Diet Assoc 98: 297-302, 1998.
- Makrides M, Gibson RA
Long-chain polyunsaturated fatty acid requirements during pregnancy and lactation.
Am J Clin Nutr 71 (suppl): 307S-311S, 2000.
- McGanity WJ, Dawson EB, Fogelman A
Nutrition in Pregnancy and Lactation. Vol 1, Chapter 44: 705-727. Edited by: Shils ME, Olson JA, Shike M. 8th Ed, 1994.
- Painter RC, Roseboom TJ, Bleker OP
Prenatal exposure to the Dutch famine and disease in later life: an overview.
Reprod Toxicol 20: 345-352, 2005.
- Picciano MF
Pregnancy and lactation: physiological adjustments, nutritional requirements and the role of dietary supplements.
J Nutr 133: 1997S-2002S, 2003.
- Prentice A
Maternal calcium metabolism and bone mineral status.
Am J Clin Nutr 71: 1312-1316, 2000.
- Scholl TO, Hediger ML, Schall JI, Khoo CS, Fischer RL
Maternal growth during pregnancy and the competition for nutrients.
Am J Clin Nutr 60: 183-188, 1994.

Scholl TO, Hediger ML, Schall JI, Mead JP, Fischer RL
Maternal growth during adolescent pregnancy.
JAMA 274: 26-27, 1995.

Wallace JM, Aitken RP, Milne JS, Hay WW
Nutritionally mediated placental growth restriction in the growing adolescent: consequences for the fetus.
Biology of Reproduction 71: 1055-1062, 2004.

WHO Collaborative Study Team on the Role of Breastfeeding on the Prevention of Infant Mortality
Effect of breastfeeding on infant and child mortality due to infectious diseases in less developed countries: a pooled analysis.
Lancet 355: 451-455, 2000.

Wrieden WL, Symon A
The development and pilot evaluation of a nutrition education intervention programme for pregnant teenage women (food for life).
J Hum Nutr Diet 16: 67-71, 2003.

L'ALIMENTAZIONE PER L'ETÀ PEDIATRICA: NEONATO, LATTANTE, BAMBINO E ADOLESCENTE

M. GIOVANNINI, E. RIVA

Clinica Pediatrica, Ospedale San Paolo, Università degli Studi di Milano.

PREMESSA

L'approccio alla nutrizione del bambino nelle varie fasce di età (perfino dalla fase intrauterina) è cambiato negli ultimi anni in seguito alle ricerche e alle osservazioni sugli effetti "tardivi" delle modalità di alimentazione precoce. In altre parole, sono stati osservati associazioni tra modelli alimentari precoci (per es. allattamento al seno, assunzione di ferro e zinco nel divezzamento, assunzione di proteine nei primi due anni di vita) su variabili biologiche ad espressione tardiva (quali ad esempio pressione arteriosa, livelli di lipidi circolanti, test psico-intellettivi, indice di massa corporea). Queste osservazioni hanno fatto sì che, accanto ai fabbisogni per la crescita, anche il tipo di sviluppo successivo entri a dettare i suggerimenti per i modelli alimentari più vantaggiosi per il lattante ed il bambino.

NUTRIZIONE IN ETÀ NEONATALE: PROGRAMMING INTRA-ED EXTRAUTERINO.

Studi recenti hanno suggerito che molte tra le più comuni patologie dell'età adulta, tra cui malattie cardiovascolari, ipertensione, diabete mellito tipo II, deriverebbero da uno squilibrio metabolico originatosi in seguito ad un'alterata crescita nel periodo fetale e nelle prime fasi della vita extrauterina. Tali studi sono oggi conosciuti come "ipotesi di Barker" dell'origine fetale delle patologie dell'adulto. Secondo tale ipotesi ("fetal origin hypothesis") il verificarsi di alterazioni nella nutrizione e nell'equilibrio endocrino durante l'epoca fetale determinerebbero un adattamento dello sviluppo che modificherebbe in maniera permanente la struttura, la fisiologia e il metabolismo dell'individuo, predisponendolo ad alterazioni cardiovascolari, metaboliche ed endocrine in

età adulta. Il processo attraverso cui uno stimolo o un insulto verificatosi in periodi critici dello sviluppo determinerebbe effetti a lungo termine viene definito *programming*.

RISCHIO CARDIOVASCOLARE

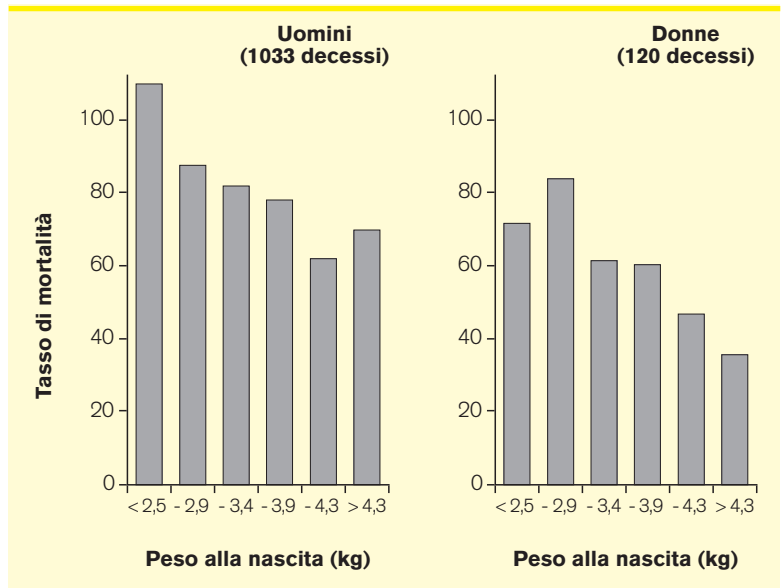
I primi studi epidemiologici, effettuati nel Regno Unito, che hanno messo a fuoco gli effetti a lungo termine di uno sfavorevole ambiente intrauterino, hanno seguito fino all'età adulta gruppi di uomini e donne di cui era stato registrato il peso alla nascita. Da questi studi è emerso che il rischio di morte legato a patologie cardiovascolari risul-

tava essere maggiore in coloro che alla nascita avevano basso peso, come presumibile risultato di un ritardo di crescita intrauterino (Figura 1).

Da studi successivi si sono tratte numerose conferme che bassi tassi di crescita fetale sarebbero più facilmente associati alla comparsa di patologie cardiovascolari in età adulta. Si è inoltre evidenziato che molti organi e sistemi (Tabella 1) possono essere influenzati dal programming intrauterino, che rifletterebbe più in generale il principio di adattamento, cardine della biologia evolutiva.

Figura 1

Tasso di morte per cause cardiovascolari in relazione al peso alla nascita, in 10141 uomini e 5585 donne nati nella regione di Hertfordshire, UK, dal 1911 al 1930.



Tratta da Godfrey KM, Barker DJP. Am J Clin Nutr 71(suppl):1344S-1352, 2000.

Tabella 1

Tessuti e sistemi per cui vi è evidenza del fenomeno del programming nell'uomo.

Tessuto/sistema	Effetto
Cardiovascolare	compliance vascolare, funzione endoteliale
Respiratorio	volume polmonare
Endocrino	asse ipotalamo-ipofisi-surrene, metabolismo gluco-insulinico, asse GH-IGF1
Riproduttivo	età al menarca, policistosi ovarica
Sistema Nervoso Centrale	schizofrenia
Muscolatura scheletrica	resistenza insulinica, glicolisi durante l'esercizio
Osso	contenuto minerale
Rene	sistema renina-angiotensina
Fegato	metabolismo del colesterolo, sintesi di fibrinogeno e fattore VII
Immune	autoanticorpi anti tiroide, concentrazione IgE

Tratta da Godfrey KM, Barker DJP. Am J Clin Nutr 71(suppl):1344S-1352, 2000.

IPERTENSIONE

Da una revisione sistematica di 34 studi emerge una stretta associazione tra basso peso alla nascita e valori elevati di pressione arteriosa in età pre-pubere ed adulta. Analogamente alle malattie cardiovascolari, si sono riscontrati valori elevati di pressione arteriosa soprattutto in soggetti che alla nascita erano piccoli per l'età gestazionale rispetto a prematuri. Attraverso studi di follow-up sono stati seguiti uomini e donne di cui si conoscevano le misure antropometriche alla nascita. Questi studi hanno mostrato che i soggetti sproporzionati, magri o piccoli alla nascita tendevano ad avere elevati valori di pressione arteriosa ed un

maggiore rischio di ipertensione in età adulta.

DIABETE MELLITO TIPO II E RESISTENZA INSULINICA

Una crescita fetale povera determinerebbe un ridotto numero di cellule β -pancreatiche e una conseguente ridotta possibilità di produrre insulina. Inoltre, da dati raccolti in letteratura emerge che una condizione di insulino-resistenza, caratteristica dell'età adulta, indicherebbe la persistenza di un meccanismo di adattamento originatosi in epoca fetale. Durante la vita fetale, l'asse glucosio-insulina-IGF1 gioca un ruolo chiave nello stimolo alla divisione cellu-

lare. L'insulino-resistenza di specifici tessuti, ad esempio il tessuto muscolare, permetterebbe la conservazione di glucosio, riducendo la crescita e determinando una ridotta massa muscolare con conseguente magrezza alla nascita. Durante la vita adulta, la persistenza dell'insulino-resistenza nella muscolatura scheletrica determinerebbe una cascata di anomalie metaboliche e potrebbe sottolineare la stretta associazione tra basso peso e magrezza alla nascita e comparsa di sindrome da resistenza insulinica in età adulta.

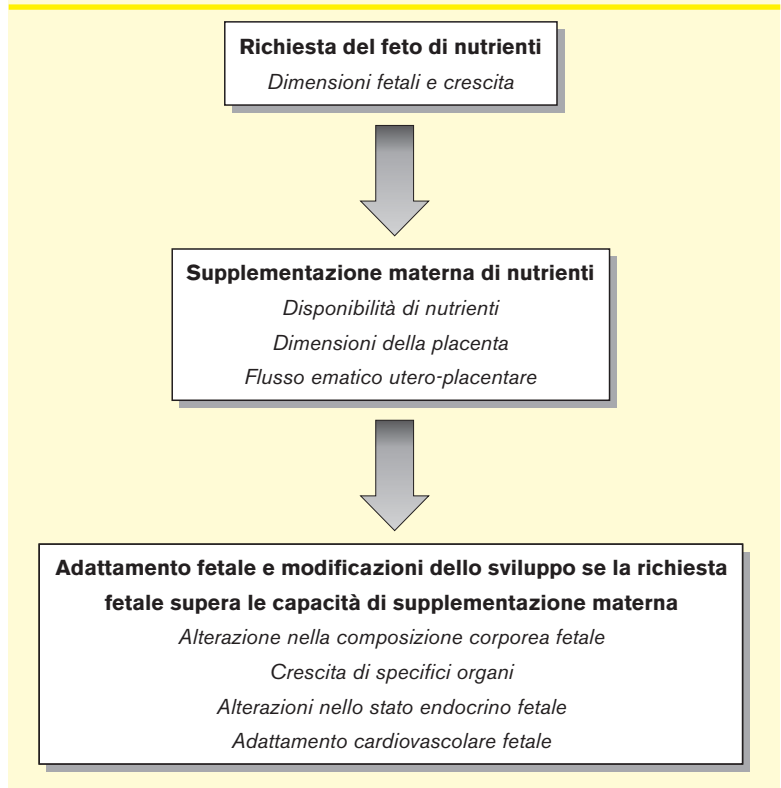
La normale variabilità delle dimensioni fetali alla nascita ha importanti implicazioni per la salute di tutto l'arco della vita. Anche se il potenziale di crescita è dettato dal genoma del singolo individuo, il peso dell'evidenza suggerisce che esso svolge un ruolo subordinato nella determinazione del tasso di crescita raggiunto. Infatti, sembra che il maggiore determinante della crescita fetale sia il substrato nutrizionale ed ormonale all'interno del quale cresce il feto. La dieta e la composizione corporea materna potrebbero a loro volta influenzare l'equilibrio tra richieste fetali di nutrienti e capacità dell'unità materno-placentare a soddisfare queste richieste. L'incapacità dell'unità materno-placentare a soddisfare le richieste fetali in-

durrebbe di conseguenza una serie di adattamenti fetali ed una serie di modificazioni delle traiettorie di sviluppo. Queste modificazioni, presumibilmente vantaggiose per la sopravvivenza a breve termine, potrebbero condurre a modificazioni permanenti della struttura corporea e del metabolismo, con conseguenze sulla predisposizione allo sviluppo di patologie cardiovascolari in età adulta (Figura 2).

Una successiva ipotesi, recentemente sviluppata, pone l'accento soprattutto sul tasso di crescita nelle prime fasi di sviluppo della vita extrauterina. Singhal e Lucas hanno mostrato associazioni tra i tassi di recupero ponderale nelle prime due settimane di vita extrauterina ed alcuni marker precoci dei principali componenti della sindrome metabolica (ipertensione, dislipidemia, obesità, insulino-resistenza) che conduce allo sviluppo di malattie cardiovascolari. Questa teoria è stata definita "l'ipotesi dell'accelerazione della crescita". Secondo tale ipotesi, un eccessivo intake di nutrienti determinerebbe una rapida crescita nelle prime settimane di vita, programmando in modo "avverso" la salute del sistema cardiovascolare. Inoltre, tale accelerazione risulterebbe essere tanto maggiore quanto minore è il peso alla nascita.

Figura 2

Regolazione materna della crescita fetale e programming.



Tratta da Godfrey KM, Barker DJP. Am J Clin Nutr 71(suppl):1344S-1355. 2000.

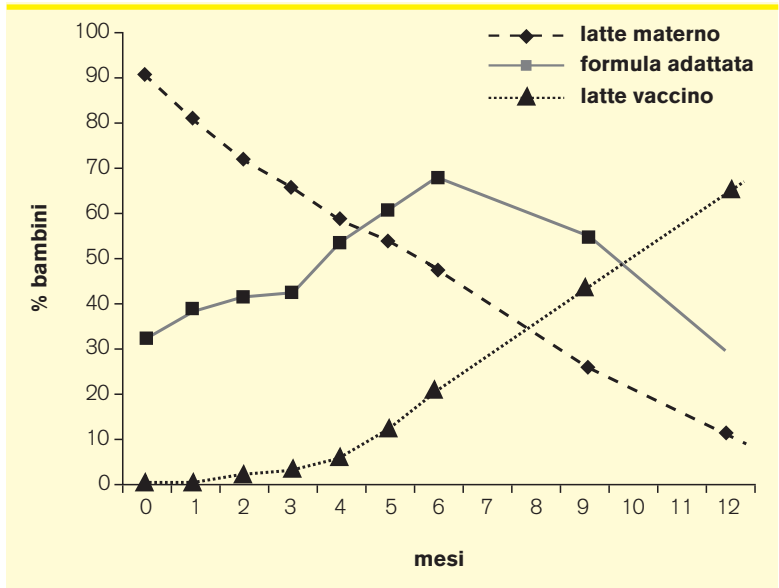
I vantaggi legati all'allattamento al seno supporterebbero questa ipotesi. I bambini allattati al seno, che mostrano una curva di crescita più lenta rispetto agli allattati con formula adattata, sarebbero "programmati" a diventare adulti con minore rischio di patologie cardiovascolari, ipercolesterolemia, obesità, diabete mellito di tipo II ed ipertensione.

LATTE MATERNO ED ALLATTAMENTO AL SENO

È universalmente noto che il latte materno è l'alimento ideale per il bambino durante il primo anno di vita. Il tasso di allattamento al seno nella popolazione italiana è stato adeguatamente descritto in un'indagine epidemiologica pubblicata nel 2003, il Progetto Puer. Nella figura 3 viene riportato il tasso di

Figura 3

Tasso di allattamento al seno, con formula adattata ed introduzione di latte vaccino nei primi 12 mesi di vita in Italia.



Tratto da : Giovannini M. et al.
Acta Paediatrica ;92:357-363,
2003.

allattamento al seno nella popolazione italiana. Da questo studio emerge che la percentuale dei bambini allattati al seno nei primi mesi di vita, pur essendo in progressivo aumento rispetto al passato, è ancora sotto gli standard ottimali.

Il latte materno contiene un'ampia gamma di nutrienti e di componenti bioattivi, in quantità e in rapporto variabile sia intra- sia interindividualmente e tra popolazioni. Esiste ormai evidenza che l'allattamento al seno è associato a un migliore sviluppo del sistema immunitario, dell'intestino e del sistema nervoso centrale.

I vantaggi dell'allattamento al seno

sono rappresentati, in primo luogo, da un importante effetto protettivo nei confronti delle infezioni. Il latte materno contiene fattori anti-infettivi di natura proteica (immunoglobuline, lattoferrina e lisozima) e di natura umorale, quali ad esempio interleuchine, INF, ma contiene anche cellule tra cui monociti e linfociti. L'allattamento al seno protegge effettivamente dalle infezioni: questo viene verificato in particolare per i paesi in via di sviluppo, sia per patologie a carattere gastroenterico sia di tipo respiratorio. In queste popolazioni, la protezione si estende anche al secondo anno di vita. Nei Paesi Occidentali, il proseguimento dell'allattamento al seno

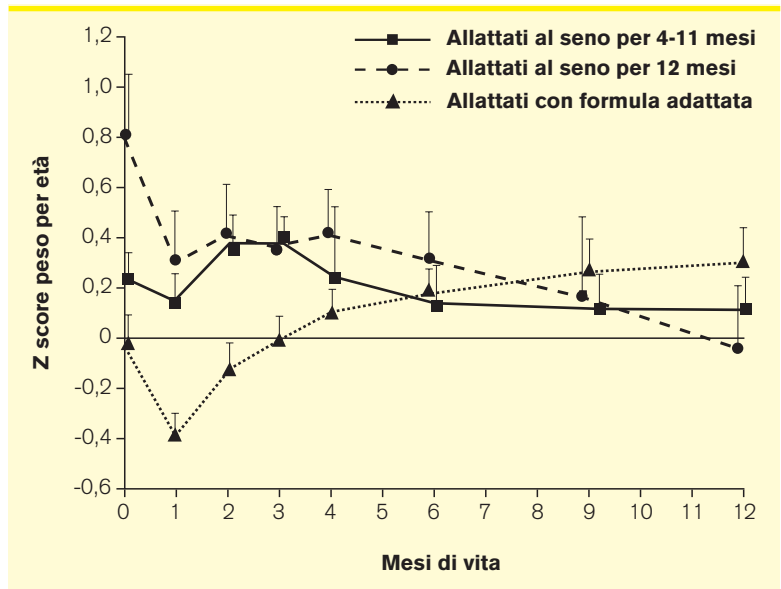
nel corso del divezzamento sembra comunque ridurre i giorni di assenza dal lavoro dei genitori per malattia di piccolo.

Un secondo vantaggio apportato dall'allattamento al seno riguarda l'effetto protettivo verso lo sviluppo di sovrappeso e obesità. Gli allattati al seno si discostano dagli allattati artificialmente relativamente ai pattern precoci di crescita. Dopo i primi 2 mesi di vita, in cui il tasso di incremento ponderale può essere addirittura maggiore, la velocità di crescita diminuisce progressivamente (Figura 4). Nel secondo anno le due curve tendono a ravvicinarsi. Interventi di complementazione, o addirittura di sostituzione, nel corso dell'allattamento

al seno possono dunque risultare impropri, in considerazione dei numerosi outcome favorevoli riconosciuti agli allattati al seno. Inoltre questo pattern di crescita potrebbe essere all'origine di una moderata associazione negativa con lo sviluppo di obesità negli anni successivi. Dagli studi che hanno identificato tale relazione si calcola che il rischio di sovrappeso sia tra il 21% e il 34% più basso tra i bambini che sono stati allattati al seno da piccoli, anche se non tutte le osservazioni riconoscono questa associazione negativa. Una relazione tra durata dell'allattamento al seno e risposta è stata osservata in alcuni, ma non in tutti, gli studi favorevoli al-

Figura 4

z - score peso per età in bambini allattati al seno (a 4-11 e 12 mesi) e in bambini allattati con formula adattata



Tratto da: Agostoni C, et al.
Arch Dis Child.
1999;81:395-9. (10)

l'associazione. In ogni caso, chi è stato allattato al seno avrebbe un rischio minore rispetto al "mai" allattato al seno.

Sembra inoltre che la durata dell'allattamento al seno sia positivamente correlata a un migliore sviluppo psicotellettivo. Dagli studi pubblicati in letteratura, emerge come l'allattato al seno abbia un quoziente intellettivo maggiore di 3-5 punti rispetto al non allattato al seno. Anderson et al. hanno indicato come l'interpretazione di tale miglioramento sia complessa e possibilmente legata anche ai migliori indicatori socio-demografici che si accompagnano all'allattamento al seno stesso. Recentemente è stato pubblicato un ampio studio che valuta gli effetti più a lungo termine in merito a questo argomento. Due coorti di soggetti danesi sono stati esaminati all'età di 27 anni (973 soggetti, maschi e femmine), e di 18 anni (2280 maschi, al momento della visita di leva). Dopo aggiustamento per 12 fattori confondenti, è stato dimostrato un chiaro effetto durata dipendente dell'allattamento al seno: maggiore la durata dell'allattamento al seno, migliore il quoziente intellettivo. In particolare, la percentuale di soggetti con quoziente intellettivo subottimale (<90) scendeva dal 30% per gli allattati al seno per meno di un mese, a meno del 5% per gli

allattati al seno per più di 9 mesi.

In conclusione, l'allattamento al seno dimostra vantaggi sicuri, e in maniera progressiva, per tutto il primo anno di vita, con possibili ripercussioni favorevoli anche negli anni successivi.

SE MANCA IL LATTE MATERNO: FORMULE DI INIZIO, DI SEGUITO, DI CRESCITA, SPECIALI

Nel caso in cui l'allattamento al seno non sia possibile, o in caso di insufficienza del latte materno clinicamente accertata, è necessario utilizzare le formule per l'infanzia e posticipare l'introduzione del latte vaccino almeno dopo il dodicesimo mese di vita compiuto.

Esistono differenti categorie di formule adattate, da utilizzare a seconda dell'età del bambino, costruite e modellate a seconda delle necessità nutrizionali delle diverse fasi di crescita:

- formule di inizio: per i lattanti da 0 a 4/6 mesi;
- formule di seguito: per i lattanti da 4/6 mesi a 12 mesi;
- formule di crescita: per i bambini da 1 a 3 anni.

Se è impossibile imitare il latte materno dal punto di vista della composi-

zione per la sua specie-specificità, esso rappresenta comunque il modello da imitare dal punto di vista delle conseguenze funzionali. Le formule per l'infanzia sono di conseguenza finalizzate a conseguire gli effetti organico-funzionali più simili a quelli del latte materno, senza necessariamente replicare le sue caratteristiche qualitative e quantitative. Le modificazioni di composizione del latte vaccino, fonte di partenza delle formule adattate, riguardano soprattutto la quantità delle proteine e dei sali minerali, che vengono ridotti, e la qualità dei grassi e degli zuccheri. In questo modo le formule adattate sono in grado di fornire al bambino una crescita ed uno sviluppo soddisfacenti, per il minore apporto di proteine, per il maggiore apporto di acidi grassi polinsaturi essenziali e di ferro e per il potenziale minor carico di soluti a livello renale.

I recenti sviluppi nella formulazione di quelli che un tempo erano chiamati "latte artificiali" sono indirizzati a riprodurre gli effetti funzionali rispetto alla semplice composizione quantitativa del latte materno attraverso l'aggiunta di molecole a valenza "funzionale". Il termine "nutriente funzionale" è entrato a far parte del linguaggio scientifico e sono stati aggiunti o si stanno studiando nuovi nutrienti da aggiungere alle

formule.

Sono stati considerati:

- possibili modifiche della composizione quantitativa e qualitativa per bilanciare il pattern aminoacidico plasmatico e per la riduzione dell'intake proteico (che secondo recenti osservazioni potrebbe concorrere alla prevenzione dello sviluppo di sovrappeso ed obesità);
- gli acidi grassi polinsaturi a lunga catena (LCPUFA) per la composizione del tessuto cerebrale e per lo sviluppo neurologico;
- i probiotici e i prebiotici per la flora batterica intestinale e la difesa immune locale intestinale;
- i nucleotidi per migliorare la risposta immune (per esempio a vaccini).

PROTEINE

Le raccomandazioni che a partire dalle prime indicazioni della Società di Gastroenterologia e Nutrizione Pediatrica si sono progressivamente aggiornate, suggeriscono attualmente una concentrazione proteica ottimale per le formule adattate compresa tra 1,8-2,8 g/100 kcal, pari a 1,2-1,9 g/dL. La progressiva riduzione del contenuto proteico delle formule adattate è oggi

finalizzata in primo luogo a ridurre il rischio di sviluppare sovrappeso ed obesità nelle epoche successive. Nel tentativo di abbassare il più possibile la concentrazione proteica delle formule adattate per avvicinarle alla concentrazione proteica del latte materno, il rischio è quello di ridurre eccessivamente la disponibilità (con conseguente deficit) di alcuni aminoacidi, tra cui cisteina e triptofano. Il triptofano è l'aminoacido limitante nelle formule a basso contenuto proteico. Nel neonato, il triptofano e i suoi metaboliti, serotonina e melatonina, sono essenziali per un ottimale sviluppo cerebrale e un corretto sviluppo dei sistemi di regolazione dei bioritmi di fame-sazietà e sonno-veglia. Grazie all'elevata concentrazione di triptofano nel latte materno rispetto agli altri aminoacidi neutri, il trasporto del triptofano stesso attraverso la barriera ematoencefalica è ottimale. Al contrario, le formule adattate in commercio presentano una bassa concentrazione di triptofano con una quota più elevata degli altri aminoacidi neutri. Questo sembra essere legato principalmente alla minore concentrazione di α -lattoalbumina nel latte vaccino rispetto al latte materno. L' α -lattoalbumina infatti, rappresenta circa il 25-30% della quota proteica del latte materno, a fronte

del 3-5% della quota proteica del latte vaccino. Si osservano altre modificazioni del pattern aminoacidico in conseguenza della riduzione della quota proteica complessiva. È dimostrato, infatti, che con una formula a predominanza caseinica (sieroproteine:caseina 18:82) si determina una concentrazione plasmatica maggiore di tirosina e fenilalanina e minore di treonina, rispetto ad una formula a prevalenza sieroproteica (60:40). Al contrario, con le formule a prevalenza sieroproteica si osservano elevati livelli plasmatici di treonina.

Al fine di ridurre la quota proteica delle formule adattate senza determinare un'alterazione del quadro aminoacidico, attualmente si utilizzano due tipi di interventi:

- rimozione di glicomacropetide dalle sieroproteine, con conseguente riduzione della quota di treonina;
- arricchimento delle formule adattate con α -lattoalbumina, ricca in triptofano.

In questo modo si cerca di migliorare la qualità proteica delle formule per ridurre l'apporto proteico, garantendo un adeguato tasso di crescita, un minore stress metabolico ed un profilo aminoacidico più fisiologico.

ACIDI GRASSI POLINSATURATI
A LUNGA CATENA PER
LO SVILUPPO NEUROLOGICO

Il modello del latte materno ha suggerito alcune ipotesi sul possibile ruolo degli LCPUFA. Con il termine LCPUFA si intende in particolare l'acido arachidonico (AA, 20:4n-6) e l'acido docosaesaenoico (DHA, 22:6n-3), che derivano rispettivamente dall'acido linoleico (LA, 18:2n-6) e dall'acido alfa-linolenico (ALA, 18:3n-3).

L'ipotesi che gli LCPUFA possano avere un ruolo nella performance del tessuto nervoso è supportata da dati sperimentali, anatomopatologici e clinici. Numerosi studi hanno evidenziato effetti benefici legati alla somministrazione di ALA, con il significato di una maggiore disponibilità di substrati per la sintesi di DHA. Le differenze relative al contenuto di DHA nel tessuto nervoso cerebrale, studiate in bambini deceduti per "morte in culla", in relazione al diverso tipo di alimentazione (il contenuto in DHA risulta maggiore del 30-40% nei lobi frontali nei bambini allattati al seno) ha focalizzato l'attenzione sul ruolo del DHA nello sviluppo del tessuto nervoso nelle prime fasi della vita. Di conseguenza, gli studi clinici sono stati indirizzati, oltre all'aspetto neurofisiolo-

gico, anche agli effetti a lungo termine sul quoziente intellettivo.

Anche se i neonati di peso molto basso alla nascita sono in grado di sintetizzare gli LCPUFA, il problema fondamentale è relativo alla possibilità di sintetizzare un quantitativo di LCPUFA adeguato per permettere un ottimale sviluppo. Il problema della definizione del ruolo (Essenzialità? Essenzialità condizionata? Semiessenzialità?) di AA e DHA nell'infanzia, è stato ampiamente analizzato tramite revisioni sistematiche con meta-analisi. Il problema si focalizza sull'evidenza di un outcome misurabile, dal momento che evidenze biochimiche mostrano chiaramente che la supplementazione esogena con LCP determina un aumento dei livelli plasmatici circolanti. Dati funzionali sono stati considerati in termini di accertamenti comportamentali e neurofisiologici della funzionalità visiva. Ad oggi non sono pubblicate revisioni riguardanti gli effetti sul quoziente intellettivo.

Per bambini nati pretermine esiste un ampio accordo sugli effetti benefici svolti dagli LCPUFA sulla funzione neuronale, relativi agli effetti a breve termine, mentre sono necessari ulteriori studi per verificare la persistenza di tali effetti a medio e a lungo termine. Per i bambini nati a termine i risultati sono

meno definiti. L'ultima versione della revisione Cochrane sui nati a termine stabilisce che “ad oggi non è definibile una chiara evidenza che deriva dai trial randomizzati di supplementazione con LCP tale da supportare l'ipotesi che gli LCP determinino qualche beneficio sullo sviluppo visivo o cognitivo”. D'altra parte, considerando un'ampia gamma di studi pubblicati, alcuni esperti hanno raccomandato che “le formule adattate per i nati a termine dovrebbero contenere almeno lo 0,2% degli acidi grassi totali come DHA e lo 0,35% come AA, mentre le formule adattate per i pretermine dovrebbero includere almeno lo 0,35% di DHA e lo 0,4% di AA”.

Il latte materno contiene LCPUFA legati sia ai trigliceridi sia ai fosfolipidi. Il quantitativo assoluto di AA e DHA non cambia nei 12 mesi di allattamento, e nelle donne che assumono una dieta libera e varia le concentrazioni sono di 10-15 mg/dl per l'AA e di 5-7 mg/dl per il DHA.

Le revisioni e le raccomandazioni sottolineano anche la mancanza di effetti avversi legati alla supplementazione dietetica con LCP, come è stato dimostrato anche in studi il cui obiettivo era dimostrare la sicurezza della supplementazione.

PROBIOTICI

La normale microflora umana è costituita da un complesso ecosistema, in parte dipendente dai nutrienti introdotti con la dieta. La flora batterica intestinale svolge un ruolo importante per l'ospite riguardo le funzioni metaboliche e la resistenza alle infezioni batteriche. Alla nascita inizia la colonizzazione batterica intestinale su un substrato fino a quel momento sterile. La dieta e le condizioni ambientali possono influenzare questo ecosistema. Un bambino nato a termine, allattato al seno, ha una flora batterica intestinale in cui i bifidobatteri predominano su batteri potenzialmente patogeni, mentre in un bambino allattato con formula adattata predominano coliformi, enterococchi e bacteroides. La colonizzazione, nello specifico, dipende da diversi fattori endogeni ed esogeni, comprese le molecole disponibili a livello del lume intestinale, la qualità del muco, l'interazione tra ospite e batteri e tra specie batteriche. Questi fattori contribuiscono a stabilire e mantenere una microflora specifica che svolge un importante ruolo in termini di condizionamento delle funzioni dell'epitelio intestinale e della risposta immune sistemica. Questi ruoli fisiologici non sono legati solamente alla funzione del-

lo specifico bifidobatterio o lattobacillo, ma sono anche legate all'interazione di essi con l'intera flora batterica intestinale.

Come conseguenza dell'identità genetica specifica dell'ospite, ogni individuo ha una sua peculiare flora batterica, ma non è chiaro come ceppi batterici introdotti dall'esterno attraverso gli alimenti possano influenzare le interazioni tra batteri e batteri e tra batteri e ospite.

Alcuni ceppi di bifidobatteri e lattobacilli sono chiamati "probiotici". Negli ultimi anni si è ampiamente studiata la loro possibilità di sopravvivenza durante il passaggio lungo il tratto gastrointestinale, dopo somministrazione diretta tramite latti fermentati o formule adattate. Studi su piccola scala, effettuati su popolazioni sia adulte sia pediatriche, hanno dimostrato che i probiotici hanno effetti positivi, potendo sopravvivere in numero e in misura tale da modificare il metabolismo della mucosa intestinale. Per alcuni ceppi il tasso di sopravvivenza è compreso tra il 20 e il 40% e i maggiori ostacoli da superare sono l'acidità del lume gastrico e l'azione dei sali biliari. Anche se i bifidobatteri e i lattobacilli possono essere ritrovati nelle feci dei bambini che assumono una formula supplementata, sono comunque

evidenti alcune differenze tra i diversi soggetti, nonostante consumino lo stesso tipo di prodotto ed assumano la stessa dose iniziale. Questo fatto enfatizza l'importanza dei fattori caratteristici dell'ospite nel processo di colonizzazione.

Il potenziale terapeutico del *Lactobacillus acidophilus* e del *Bifidobacterium lactis* contenuti nelle formule adattate dipende dalla loro sopravvivenza durante il processo di produzione e di conservazione. Batteri probiotici, tra cui *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis* e *Saccharomyces boulardii* vengono utilizzati nei prodotti alimentari e farmaceutici per bilanciare la flora batterica intestinale e le relative disfunzioni del tratto gastrointestinale. L'attività biologica dei batteri probiotici è legata, in parte, alla loro capacità di aderire agli enterociti. Questo impedirebbe il legame di batteri patogeni attraverso un meccanismo di esclusione competitiva. L'adesione di batteri probiotici ai recettori di membrana degli enterociti determina l'attivazione di secondi messaggeri che induce la produzione di citochine. La presenza dei batteri probiotici influenza i microrganismi commensali nella produzione di acido lattico e batteriocine. Queste sostanze

inibiscono la crescita di patogeni e modificano l'equilibrio dei batteri commensali della flora batterica intestinale. La produzione di acido butirrico da parte di alcuni batteri probiotici influenza il turnover degli enterociti e neutralizza l'azione di alcune molecole carcinogene introdotte con la dieta, come le nitrosamine, che vengono prodotte dai microrganismi commensali nel caso di una dieta iperproteica.

Gli agenti probiotici sono stati studiati anche per la prevenzione della diarrea di origine virale, della diarrea da *Clostridium difficile*, come diarrea associata alla terapia antibiotica. In particolare, formule adattate supplementare con *Bifidobacterium lactis* potrebbero avere un effetto di profilassi contro gli episodi di diarrea acuta. In generale, nella popolazione pediatrica, l'effetto dei probiotici sembra essere più significativo nella diarrea di origine virale (ovvero da rotavirus), suggerendo effetti positivi mediati da un meccanismo immunologico. Risulta quindi evidente che gli agenti probiotici stanno diventando un importante strumento per la difesa delle infezioni gastrointestinali nella popolazione pediatrica.

Ceppi batterici specifici sono in grado di modificare la risposta infiammatoria allergica. È attualmente discusso se

l'effetto dei probiotici precocemente assunti con la dieta possa accompagnare il bambino durante il periodo del svezzamento, con possibili effetti preventivi sulla sensibilizzazione a nuovi antigeni alimentari. L'inclusione dei probiotici nelle formule, potrebbe offrire un nuovo ambito per la prevenzione e il trattamento dell'allergia alimentare.

La supplementazione delle formule adattate con probiotici potrebbe in teoria migliorare il loro ruolo di alimento funzionale, avvicinandole agli effetti del latte materno. La definizione e la qualità della sopravvivenza di questi batteri nei prodotti in commercio rimane ancora un problema. Questa difficoltà potrebbe essere superata utilizzando ceppi batterici selezionati e migliorando la possibilità di sopravvivenza, ad esempio attraverso l'utilizzo di prebiotici e con un'ottimale combinazione di probiotici e prebiotici, con i cosiddetti simbiotici.

PREBIOTICI

Un ulteriore metodo per modificare la flora batterica intestinale del lattante è rappresentato dall'utilizzo di prebiotici, essenzialmente inulina, oligofruuttosio e galattoligosaccaridi. Questo approccio è mirato a modificare la composizione

della flora batterica intestinale stimolando selettivamente la crescita di microrganismi considerati positivi per la salute.

Un prebiotico è definito come un nutriente non digeribile che apporta beneficio all'ospite stimolando selettivamente la crescita e/o l'attività di una specie batterica, o di un numero limitato di specie batteriche, già presenti nella flora batterica intestinale. Tale effetto è stato dimostrato sia nei bambini che negli adulti per bifidobatteri e lattobacilli e, più recentemente, anche per alcuni eubatteri. I prebiotici diminuiscono significativamente anche il numero di *E. coli* e di *Clostridia* nelle feci. Essi agiscono come substrati selettivi di fermentazione e influenzano l'attività microbica e l'assorbimento di minerali a livello intestinale, così come la risposta immune.

Per potere avere attività prebiotica, un nutriente deve:

- 1) non essere né idrolizzato, né assorbito nella prima parte del tratto gastrointestinale;
- 2) essere un substrato selettivo per uno o un numero limitato di batteri potenzialmente benefici per il colon, stimolando così la crescita batterica;
- 3) essere in grado, di conseguenza, di modificare la flora batterica intesi-

nale indirizzandola verso una composizione ad effetto benefico. Anche se ogni nutriente che raggiunge il colon potrebbe in teoria essere un prebiotico, il passaggio critico è la selettività della fermentazione sulle specie batteriche residenti. Ad oggi, la ricerca sui prebiotici è indirizzata verso quelle molecole che possano determinare una migliore crescita di microrganismi che producono acido lattico.

L'allattamento al seno protegge il lattante dalle infezioni. Il latte materno contiene numerose sostanze che favoriscono la crescita di bifidobatteri sia "in vitro" che nell'intestino dei lattanti. Gli oligosaccaridi e i glicoconjugati, componenti naturali del latte materno, potrebbero prevenire l'adesione alla mucosa intestinale di enteropatogeni, agendo come omologhi recettoriali. Il lattulosio e alcuni componenti contenenti fruttosio e galattosio, che agiscono come prebiotici, non vengono digeriti nel piccolo intestino e raggiungono il cieco, dove vengono utilizzati come substrato dai probiotici.

Se, come hanno indicato alcuni studiosi, i bifidobatteri rappresentano la flora batterica intestinale predominante nell'allattato al seno, potrebbe esser utile la supplementazione con prebiotici

che favoriscono la crescita di questi microrganismi. La ricerca è oggi indirizzata alla comprensione delle conseguenze della manipolazione della flora batterica intestinale. I bifidobatteri sono ragionevolmente i microrganismi che rappresentano il maggiore target dei prebiotici. *B. infantis* e *B. breve* sembrano essere i batteri predominanti nella flora batterica intestinale del bambino, mentre *B. adolescentis* e *B. longum* lo sono nella flora batterica intestinale dell'adulto.

Ad oggi sono disponibili pochi studi clinici sugli effetti dei prebiotici sia nel bambino nato a termine che nel pretermine. La supplementazione di una formula adattata per pretermine con una miscela di galatto- e frutto-oligosaccaridi alla concentrazione di 10 g/l, stimola la crescita intestinale di bifidobatteri e determina una composizione della flora batterica fecale analoga a quella dell'allattato al seno. Allo stesso modo, la supplementazione di una formula adattata per bambini nati a termine con una miscela di galatto- e frutto-oligosaccaridi, ha un effetto di stimolo dose-dipendente sulla crescita di bifidobatteri e lattobacilli. Studi su bambini nati a termine e pretermine non rilevano differenze nell'incidenza di pianto, rigurgito o vomito.

NUCLEOTIDI

I nucleotidi (NT) e i metaboliti ad essi correlati, svolgono un ruolo chiave in numerosi processi biologici. I NT possono essere sintetizzati dall'organismo e quindi non sono considerati nutrienti essenziali. Il contenuto in NT del latte materno, assunti sotto forma di acidi nucleici, nucleotidi, nucleosidi e metaboliti correlati, è molto più elevato rispetto al contenuto in NT delle formule adattate derivate dal latte vaccino. I NT assunti con la dieta migliorano la funzionalità della mucosa gastrointestinale e il sistema immunitario; infatti è stato dimostrato che bambini che assumono una formula adattata supplementata con NT, rispetto ad una formula non supplementata, hanno una minore incidenza di diarrea, un maggiore titolo anticorpale in seguito alla vaccinazione anti *Haemophilus influenzae* tipo B e una migliore attività delle cellule Natural Killer.

L'ipotesi che i nucleotidi siano nutrienti semiessenziali deve essere ulteriormente studiata, in particolare nel caso di prematurità, ritardo di crescita intrauterino, malattie intestinali e stati di malnutrizione. Poiché non sono stati riportati effetti negativi dalla supplementazione delle formule adattate con nu-

cleotidi, tali prodotti sono considerati sicuri anche nel caso in cui la quota totale di nucleotidi ricalchi quella del latte materno. Sono però necessari studi per definire quale sia il preciso ruolo biologico dei nucleotidi contenuti nel latte materno e per stabilire con cognizione critica quali siano i benefici e i livelli appropriati della supplementazione delle formule adattate con questi nutrienti.

LE FORMULE SPECIALI

Le cosiddette formule speciali sono particolari formule adattate “costruite” appositamente per permettere un adeguato intervento nutrizionale nel caso di alcune patologie.

FORMULE ANTI-REFLUSSO

Il reflusso gastroesofageo è un fenomeno transitorio, fisiologico e relativamente innocuo. Per tale motivo non richiede un iter diagnostico e terapeutico. Solo nei rari casi di malattia da reflusso gastroesofageo è necessario intervenire con misure diagnostiche e terapeutiche appropriate. La malattia da reflusso gastroesofageo si associa, primariamente, ad un arresto o decre-

mento della curva di crescita. In questo caso è utile intervenire dal punto di vista nutrizionale con un'adeguata tipologia di formula adattata, in particolare una formula anti-reflusso (AR), da utilizzare accanto all'eventuale appropriata terapia farmacologica. I latti AR contengono agenti addensanti che permettono di diminuire il sintomo rigurgito attraverso la creazione di un contenuto gastrico più vischioso. Gli addensanti sono rappresentati da amido di mais, farina di semi di carrube, amido di riso, farina di guar e polisaccaridi di soia. Accanto al miglioramento del sintomo, non vanno dimenticate le conseguenze funzionali apportate da tali agenti ispessenti. Composti quali la gomma di guar, la farina di carrube e i polisaccaridi della soia hanno dimostrato sperimentalmente una possibile azione inibitoria sull'assorbimento intestinale di carboidrati, grassi, calcio, ferro, zinco e rame, interferenze sull'utilizzo dei substrati ed alterazioni della mucosa e della risposta endocrina. Per questo motivo l'utilizzo delle formule AR andrebbe riservato ai casi riconosciuti e diagnosticati di reflusso patologico, unitamente ad un appropriato intervento farmacologico.

IDROLISATI

I prodotti idrolisati si basano sul principio della riduzione del carico antigenico attraverso la progressiva riduzione del peso molecolare dei peptidi fino ad arrivare a miscele di di- o tri-peptidi (in pratica, appena superiori alle miscele di aminoacidi semplici).

Una recente revisione Cochrane conclude che non vi è evidenza che supporti la tesi di prevenire lo sviluppo di allergia in bambini allattati esclusivamente al seno attraverso l'introduzione di formule ad idrolisi spinta. Per i lattanti ad elevato rischio allergico che non possono essere allattati al seno, c'è evidenza che una supplementazione prolungata con una formula ad idrolisi spinta possa ridurre il rischio di allergia rispetto alla formula standard.

Attualmente le evidenze riconosciute riguardo al valore nutrizionale degli idrolisati possono essere riassunte come segue:

- non sono state osservate nei lattanti differenze importanti dal punto di vista sia biochimico che antropometrico dal confronto tra formule ad idrolisi parziale rispetto a formule standard o al latte materno;
- da un solo trial limitato nei campioni non vi sono prove di differenze evi-

denti (crescita e biochimica) tra lattanti alimentati con formula ad idrolisi elevata e con formula adattata standard (tuttavia i valori di azoto circolanti sono risultati ridotti di un punto nel gruppo ad idrolisi estesa);

- anche per il confronto tra latte materno e formule ad idrolisi estesa non vi sono differenze di crescita (un solo trial limitato numericamente), tuttavia la protidemia è risultata inferiore a due controlli e l'albumina e l'azoto ureico plasmatico ad un controllo, nel caso del gruppo ad idrolisi estesa; al contrario, in questo gruppo venivano osservati livelli più elevati di aminoacidemia totale in due controlli; i prodotti ad idrolisi estesa richiedono quindi un'attenta valutazione nutrizionale.

Gli idrolisati possono essere utilizzati nel caso di lattanti con patologie specifiche (per esempio con varie forme di malassorbimento) per cui si renda necessaria una terapia nutrizionale controllata che richieda l'utilizzo di peptidi di peso molecolare <1500 Dalton, fino alle cosiddette formule "elementari" formate da aminoacidi. Queste formule infatti contengono anche polimeri di glucosio e acidi grassi a media catena (MCT) allo scopo di migliorare l'assorbi-

mento e il metabolismo energetico generale. I primi determinano un migliore assorbimento del glucosio, soprattutto nei prematuri, i secondi sono nutrienti solubilizzabili senza intervento dei sali biliari, rapidamente assorbiti, con metabolismo pro-energetico a livello epatico. Vengono inoltre inseriti componenti funzionali, ad esempio probiotici, prebiotici e derivati peptidici a valenza bio-attiva.

Gli idrolisati possono quindi essere considerati nella rialimentazione in tutte le condizioni di sofferenza della mucosa intestinale o di insufficienza degli organi digestivi associati all'apparato gastrointestinale. Se utilizzate correttamente, queste formule permettono di ottenere un migliore bilancio azotato, migliori difese locali, un maggiore assorbimento di lipidi e zuccheri e un facilitato metabolismo energetico. Queste formule non devono però essere utilizzate nel caso di disturbi di natura funzionale in quanto "mettono a riposo" le fisiologiche funzioni digestive dell'apparato gastrointestinale. Le formule di soia, un tempo considerate di prima scelta rispetto agli idrolisati spinti per la terapia ed anche la prevenzione nei lattanti allergici e/o a rischio allergico, non presenterebbero invece vantaggi sulla base delle attuali conoscenze. Numerosi dubbi permangono anche sulla effettiva

utilità delle formule ad idrolisi parziale, definite anche ipoallergeniche.

IL DIVEZZAMENTO E L'ALIMENTAZIONE DEL SECONDO ANNO DI VITA

L'OMS raccomanda l'allattamento al seno fino al sesto mese di vita compiuto, quando diventa necessario introdurre gli alimenti del divezzamento. Il divezzamento deve essere di tipo complementare in quanto deve arrivare a coprire i fabbisogni nutrizionali dove il latte non risulta essere più sufficiente. Il divezzamento dovrebbe essere modellato sulle esigenze nutrizionali del bambino, in particolare per quanto riguarda l'intake proteico e il fabbisogno di ferro e zinco. Inoltre l'introduzione graduale dei diversi alimenti deve essere guidata dal potenziale allergizzante dei singoli alimenti, con una particolare attenzione all'inserimento del glutine nella dieta dopo il sesto mese di vita.

Nell'allattato esclusivo al seno, all'età di 6 mesi, l'intake di proteine, ferro e zinco, non è più sufficiente a coprire le richieste. Questa necessità non si presenta nell'allattato con formula adatt-

tata, in quanto le formule contengono una quota proteica maggiore del latte materno e sono supplementate con micronutrienti, anche se in questo caso si parla di un lattante che in qualche modo è già divezzato, in quanto assume un alimento diverso dal latte materno (la formula) con una modalità diversa dall'allattamento al seno (il biberon).

Un corretto divezzamento risulta essere fondamentale per evitare alcune conseguenze nutrizionali, tra cui eccesso di proteine, bassi livelli di acidi grassi polinsaturi e deficit di ferro e di zinco. È stato descritto da Scaglioni et al. che la prevalenza di sovrappeso a 5 anni è maggiore nei bambini con almeno un genitore sovrappeso e che i bambini sovrappeso a 5 anni assumevano un quantitativo maggiore di proteine a 1 anno di vita. Indagini nutrizionali svolte sulla popolazione europea in bambini di età compresa tra 6 e 24 mesi hanno mostrato che l'assunzione media di acidi grassi polinsaturi totali, rappresentati nella quasi totalità dall'acido linoleico, risulta in media attorno al 2%, con valori più elevati in Nord Europa. Questi dati si localizzano al di sotto delle attuali raccomandazioni nutrizionali.

Ferro e zinco sono minerali in traccia che rivestono un'importanza critica nel lattante per una normale crescita e

un normale sviluppo. Un apporto ottimale di ferro nell'infanzia si associa positivamente ad indici di crescita e di sviluppo psicointellettivo. L'effetto di questo micronutriente non è dose-dipendente, in quanto sembra importante assicurarne solo una assunzione "ottimale". La carne bovina ha un effetto positivo sullo stato marziale in quanto contiene ferro nella forma "eme", che è altamente biodisponibile, e perché ha un effetto positivo sulla forma di ferro "non-eme" presente in altri alimenti assunti nello stesso pasto. Così la biodisponibilità di ferro contenuto in alimenti vegetali può essere notevolmente incrementata con l'aggiunta di quantitativi anche limitati di carne bovina. Il fabbisogno di ferro tra i 6 e i 12 mesi è di 6-8 mg/die per un assorbimento di 0,75-1 mg di ferro.

Lo zinco svolge un ruolo nutrizionale analogo a quello del ferro. Il fabbisogno di questo micronutriente tra i 6 e i 12 mesi di vita è di 5 mg/die. Il contenuto di zinco negli alimenti presenta una grande variabilità, in particolare negli alimenti di origine animale, con, ad esempio, un elevato contenuto nella carne di manzo (8 mg/100 g di carne), con un assorbimento variabile dal 15% nelle diete ad elevato tenore di cereali non raffinati, non estrusi, al 50% nelle

diete ad elevato tenore di cereali raffinati e carne. L'introduzione della carne come precoce alimento complementare nel divezzamento in qualità di importante fonte di zinco e di ferro, sembrerebbe supportare in maniera adeguata le richieste di entrambi questi micronutrienti.

DIVEZZAMENTO: QUALI SCHEMI?

Considerando da una parte le esigenze nutrizionali e dall'altra il potenziale allergizzante dei diversi alimenti ne deriva che il primo alimento da introdurre dovrebbe essere il brodo vegetale, inizialmente integrato con cereali senza glutine e, in seguito, nel caso dell'allattato al seno, nell'ordine con omogeneizzato di carne, quindi passato di verdure, grana e olio d'oliva. Nello stesso periodo, ma sempre seguendo il criterio di introduzione di un alimento nuovo per volta, va somministrata la frutta (mela, pera, banana). La frutta non deve essere iniziata come complementazione del latte materno perché i componenti polisaccaridici in essa contenuti rischierebbero di diminuire la biodisponibilità di ferro, zinco ed altri oligoelementi contenuti nel latte materno. Nel caso di allattamento con formula adattata, invece, è

opportuno iniziare il divezzamento con alimenti vegetali e frutta poiché, come ricordato in precedenza, le formule adattate sono supplementate con ferro e zinco e forniscono un quantitativo maggiore di proteine rispetto al latte materno.

Dopo 20-30 giorni dall'introduzione della prima pappa, seguirà la seconda pappa, con l'introduzione del formaggio in alternativa alla carne. Dal settimo mese si potranno inserire nella dieta cereali contenenti glutine, pesce (trota, sogliola, salmone) e una maggiore varietà di tipi di carne tra cui anche il prosciutto. Yogurt e latti fermentati possono rappresentare un'alternativa alla merenda latte, fonte di calcio e di nutrienti funzionali modulanti la flora batterica intestinale. Nell'ordine, dall'ottavo mese la varietà dietetica sarà arricchita con legumi passati e senza buccia, dal nono mese il tuorlo d'uovo, fonte proteica da utilizzare 1-2 volte alla settimana al posto di carne e formaggio, e sarà possibile proporre gli agrumi. Dal compimento dell'anno di vita si potranno introdurre albume d'uovo e latte di crescita con biscotti secchi o cereali pronti integrali (Figura 5).

In qualsiasi fase del divezzamento deve sempre essere garantito un apporto di latte pari a circa 500 ml/die

Figura 5

Schema di introduzione progressiva dei diversi alimenti durante il divezzamento.

Mese di vita	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
LATTE MATERNO	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
FORMULA DI PARTENZA	•	•	•	•	•	•	•						
FORMULA DI SEGUITO							•	•	•	•	•	•	•
CEREALI							•	•	•	•	•	•	•
FRUTTA E VERDURA							•	•	•	•	•	•	•
CARNE							•	•	•	•	•	•	•
FORMAGGIO								•	•	•	•	•	•
PESCE								•	•	•	•	•	•
LEGUMI									•	•	•	•	•
TUORLO D'UOVO										•	•	•	•
ALBUME													•

per assicurare un adeguato intake di calcio.

Nelle Tabelle 2a e 2b viene schematizzato rispettivamente il fabbisogno energetico e proteico e la ripartizione in nutrienti raccomandata fino al secondo anno di vita.

In conclusione le caratteristiche di un corretto divezzamento possono essere riassunte in:

- mantenere una dieta normoenergetica;
- diminuire l'apporto proteico;
- riequilibrare i rapporti intrinseci fra macronutrienti, con particolare riguardo agli eccessi proteici e incre-

mentando la quota di acidi grassi polinsaturi;

- incrementare l'assunzione di ferro e zinco;
- procrastinare l'introduzione del latte vaccino al dodicesimo mese di vita ed anche oltre, fino a tutto il secondo anno di vita.

L'educazione alimentare e nutrizionale impostata nel corso del divezzamento e del secondo anno di vita può essere la base per una corretta condotta alimentare negli anni successivi.

Tabella 2a

Fabbisogno energetico e proteico giornaliero dai 6 ai 24 mesi di vita (LARN 1996)

Età mesi	Energia (kcal), range		Proteine g/kg/die
	min F/M	max F/M	
6-9	653/710	950/1027	2,0
9-12	739/797	1133/1056	1,8
12-18	854/922	1190/1277	1,4
18-24	950/1008	1306/1382	1,4

Tabella 2b

Ripartizione in nutrienti durante il secondo anno di vita

Proteine	8-10% dell'energia totale
Lipidi	30-35% dell'energia totale
Glucidi	55-60% dell'energia totale
Calcio	800-1000 mg
Ferro	7 mg
Zinco	5 mg
Fibre	6-13 g
Colesterolo	100 mg

L'ALIMENTAZIONE PER LA SECONDA INFANZIA

L'attenzione dimostrata all'ambito nutrizionale nel primo anno di vita deve essere mantenuta anche nelle epoche successive, soprattutto per quanto riguarda la prevenzione dello sviluppo di sovrappeso ed obesità che rappresentano noti fattori di rischio di malattie croniche, tipiche della popolazione occidentale.

Anche se per molte situazioni "ad elevato rischio", come ad esempio i

paesi scandinavi, il primo intervento preventivo consiste nella riduzione della quantità dei grassi e nella loro relativa modifica, tale provvedimento oggi ha perso enfasi. In altre parole, popolazioni, così come gruppi familiari, ad elevato rischio, rappresentano i soggetti su cui un tale tipo di intervento preventivo, sottoforma di follow-up e counselling nutrizionale, va operato come prima misura preventiva. Per il resto della popolazione pediatrica, in realtà a rischio moderato, la qualità nutrizionale si deve basare sulla promozione di un'alimenta-

zione moderata e varia, promovendo, nel contempo, l'attività fisica. Alla base di questa alimentazione, stanno essenzialmente i prodotti vegetali, cereali, frutta e verdura, a sottolineare l'importanza di fornire un tipo di alimentazione di elevato valore "qualitativo" più che "quantitativo", alla luce dei profondi cambiamenti che negli ultimi anni hanno portato all'incremento globale del rischio di obesità e sovrappeso. Nell'ambito di questa alimentazione ci si aspetta, accanto ad un migliore equilibrio di proteine animali e vegetali e di grassi saturi ed insaturi, un maggiore apporto di micronutrienti quali minerali, oligoelementi e vitamine idrosolubili, ovvero quei componenti che, a vario titolo, vengono promossi in qualità di antiossidanti.

Il secondo concetto su cui le attuali raccomandazioni e linee guida per la nutrizione pediatrica si basano è rappresentato dal concetto dell'indice glicemico. Il concetto di indice glicemico assume una particolare rilevanza in malattie croniche associate a forme di obesità di tipo centrale e di insulino-resistenza, come possibile strumento di prevenzione e per il trattamento di malattie croniche. Diete a basso indice glicemico hanno mostrato una riduzione dell'escrezione di peptide C in soggetti sani,

un miglioramento del controllo glicemico nei soggetti diabetici e una riduzione del livello dei lipidi ematici nei soggetti iperlipidemici. Inoltre il consumo di diete a basso indice glicemico è stato associato anche a maggiori livelli di colesterolo HDL circolante, visto come fattore cardioprotettivo. Molti alimenti ricchi in fibre, molecole polisaccaridiche non digeribili dall'apparato enzimatico nell'uomo, che arrivano indigerite al colon, presentano un basso indice glicemico ed insulinemico. Numerose ricerche cercano oggi di comprendere ed identificare gli effetti separati delle varie famiglie di fibre (solubili ed insolubili, a diverso grado di polimerizzazione e/o digeribilità) sulla sensibilità all'insulina, sui livelli di lipidi circolanti e altri fattori di rischio associati alla cosiddetta sindrome metabolica. Molti effetti benefici sono stati osservati anche con dosi "farmacologiche" di fibre solubili, ad esempio una migliore sensibilità all'insulina e diminuiti livelli di colesterolo LDL. La natura, la processazione e le dimensioni delle fibre sembrano essere il maggiore determinante della risposta metabolica ai cibi ricchi in fibre. In genere, il parere oggi prevalente è che una dieta ricca di fibre sulla base di un incremento di intake di alimenti naturali di natura vegetale porti automaticamente ad un riequi-

Tabella 3

Ripartizione in nutrienti raccomandata dopo i due anni

Proteine	<ul style="list-style-type: none"> • 12% dell'energia totale • Rapporto 1:1 tra proteine animali e proteine vegetali
Lipidi	<ul style="list-style-type: none"> • Fino a 2 anni nessuna restrizione • Dopo i 2 anni riduzione progressiva da 30% a 25% dell'energia totale • Acidi grassi saturi <10%
Glucidi	<ul style="list-style-type: none"> • 60-65% dell'energia totale • 10% ad alto indice glicemico
Fibre	<ul style="list-style-type: none"> • quantità, espressa in grammi, del valore ottenuto dalla formula: età+5; età+10

librio anche delle quote proteica, lipidica e dall'apporto di micronutrienti (vitamine, oligoelementi).

Nella Tabella 3 è schematizzata la ripartizione in nutrienti raccomandata dopo i due anni.

L'ALIMENTAZIONE PER L'ADOLESCENZA

L'adolescenza è un periodo di intensa attività anabolica. Il fabbisogno in macronutrienti in questo periodo dovrebbe da un lato essere sufficientemente ricco da coprire le aumentate richieste dei processi di crescita, dall'altra dovrebbe essere modellato con scopo preventivo nei confronti dello sviluppo delle classiche patologie metaboliche-degenerative acquisite caratteristiche dell'età adulta. Attualmente, i dati pubblicati in letteratura riguardo i fabbisogni

nutrizionali di ragazzi e ragazze adolescenti sono molto scarsi e possono essere ricavati solamente in maniera indiretta. I dati sul fabbisogno energetico e proteico vengono estrapolati dai fabbisogni di altre fasce d'età. La quota di lipidi e di carboidrati, e le loro componenti qualitative, vengono recentemente adattati soprattutto a scopo preventivo. La distribuzione qualitativa dei grassi saturi e insaturi, dei carboidrati a lento e rapido assorbimento, sembrano essere predittivi dello sviluppo di patologie cardiovascolari e di disordini metabolici acquisiti in età adulta (Tabelle 4 e 5)

Le raccomandazioni dietetiche sono quindi mirate a incrementare il consumo di verdura, frutta e legumi, allo scopo di determinare un migliore equilibrio nel rapporto tra energia e proteine e tra grassi saturi e insaturi, con un incremento nel consumo di carboidrati a lento assorbimento e di fibre.

Tabella 4**a) Fabbisogno energetico (kcal/die)**

a)		
Età (anni)	Maschi (Kcal/die)	Femmine (Kcal/die)
11,5	1993-2343	1739-2048
14,5	2277-2794	1864-2297
17,5	2515-3215	1942-2411

b) Fabbisogno proteico (g/kg di peso corporeo), in età adolescenziale, per sesso ed età.

Tratto da Giovannini M et al. Eur J Clin Nutr 54(Suppl 1): S7-S10, 2000.

b)		
Età (anni)	Maschi (g/Kg peso)	Femmine (g/Kg peso)
11,5	1,24	1,24
14,5	1,22	1,14
17,5	1,09	1,01

Tabella 5**Raccomandazioni per lipidi e carboidrati per ragazzi e ragazze in età adolescenziale**

Tratto da Giovannini M et al. Eur J Clin Nutr 54(Suppl 1): S7-S10, 2000.

Lipidi

- | | |
|-----------------------|--|
| • Lipidi totali | Non >30% e non <20% delle calorie totali |
| • Acidi grassi saturi | <10% delle calorie totali |
| • Colesterolo | <300 mg/die |

Carboidrati

- | | |
|--|-----------------------------|
| • Carboidrati totali | 55-60% delle calorie totali |
| • Carboidrati semplici (ad elevato indice glicemico) | 10-12% delle calorie totali |
| • Fibre | circa 30 g/die |

GLI ERRORI ALIMENTARI PIÙ COMUNI IN ETÀ PEDIATRICA

I primi errori nutrizionali si osservano già durante i primi due anni di vita, quando, nonostante le raccomandazioni in merito ad un corretto approccio nutri-

zionale durante il divezzamento, nei paesi occidentali l'intake proteico risulta essere superiore al fabbisogno per età, come si può rilevare dalla tabella 6.

L'osservazione della realtà attuale indica che i bambini di età compresa tra i 3 e i 12 anni compiono alcuni errori nutrizionali su cui sarebbe importante

Tabella 6

Eccesso di proteine nella dieta dei bambini di età compresa tra 8 e 24 mesi nei paesi occidentali.

Tratto da Rolland Cachera et al. Acta Paediatrica 88:365, 1999.

Paese	Età mesi	Proteine		Lipidi	Carboidrati
		g/kg	%	%	%
Spagna	9	4,4	15,7	26,4	58
Francia	10	4,3	15,6	27,1	57
Italia	12	5,1	19,5	30,5	50
Danimarca	12-36	3,3	15,0	28,0	57

agire per un intervento di prevenzione a breve e a lungo termine. In questa fascia d'età si osserva un relativo eccesso calorico rispetto alla spesa energetica quotidiana, aggravato dalla sedentarietà, dall'abitudine di saltare la colazione o di assumere una colazione inadeguata, da un'errata ripartizione calorica durante la giornata. Inoltre l'intake dei singoli nutrienti non è adeguato, con un eccesso di proteine e lipidi di origine animale (formaggio, carne) e di carboidrati ad alto indice glicemico (pane, patate, succhi di frutta), ed uno scarso apporto di fibre, proteine vegetali (frutta, verdura, cereali integrali e legumi) e di pesce.

Durante l'età adolescenziale, tra i 12 e i 20 anni, a questi errori si aggiunge il rischio di un irregolare apporto calorico con digiuni frequenti, l'autosomministrazione di diete incongrue e lo scarso apporto di ferro nelle ragazze.

Per questo motivo sarebbe oppor-

tuno offrire ai bambini una dieta caratterizzata da un'alimentazione varia, composta da cibi poveri di zuccheri semplici e ricca di frutta e verdura. Per ovviare alla difficoltà di assunzione di vegetali è possibile proporre piatti unici composti da carboidrati complessi e fibre. Piramidi alimentari, indice glicemico, incremento del consumo di frutta e verdura, moderazione nel consumo di alimenti di origine animale si trovano infine in un'unica serie di raccomandazioni che dovrebbero contribuire al mantenimento delle condizioni fisiologiche ottimali per la prevenzione di malattie cronico-degenerative.

ABITUDINI ALIMENTARI NEI BAMBINI E NEGLI ADOLESCENTI IN EUROPA: CHE COSA SAPPIAMO OGGI

L'importanza delle conoscenze relative alle abitudini alimentari in età pediatrica sta quindi nell'identificare i possibili squilibri che, in un mosaico complesso, contribuiscono all'epidemiologia delle patologie cronico-degenerative dell'età adulta. Una recente indagine ha raccolto i dati sulle abitudini alimentari disponibili tra ragazzi e adolescenti in Europa. Il quadro che ne esce rappresenta una fotografia interessante per capire gli squilibri da una parte ed i potenziali deficit dall'altra, su cui potere intervenire nell'ambito della Comunità Europea.

ENERGIA

I dati riguardanti l'assunzione di energia (E%) risultano essere simili in tutti gli stati europei. L'intake energetico riportato aumenta con l'aumentare dell'età, mentre, se i dati sono espressi in relazione al peso corporeo, l'intake energetico segue la tendenza opposta. Nei bambini fino a 10-12 anni i valori risultano essere simili nei due sessi. Nei

ragazzi l'aumento dell'intake energetico espresso in valore assoluto continua fino ai 18 anni. Nelle ragazze, invece, esso inizia a diventare stabile nei primi anni dell'adolescenza e diminuisce negli anni successivi; ciò dimostra che in questa fascia d'età, in tutta Europa, le ragazze tendono ad attuare restrizioni dietetiche e a riportare meno di quanto mangiano in realtà (Figura 6a-6b). All'interno di ciascuna fascia d'età si osserva un ampio range di variabilità nell'assunzione di tutti i nutrienti che parzialmente riflette le differenze nel peso corporeo, ma è rappresentato anche da errori nel riportare la quantità di alimenti, che è noto essere un problema comune negli studi sulle abitudini dietetiche.

PROTEINE

L'assunzione di proteine, espressa come percentuale dell'energia totale, risulta avere un andamento omogeneo nei diversi paesi, mentre si osservano differenze nelle diverse regioni europee. Alcuni paesi mediterranei e alcuni paesi scandinavi raggiungono rispettivamente il 17% e 19% dell'intake energetico. I paesi germanici (Austria, Germania, Olanda) e la Gran Bretagna riportano un intake proteico più moderato, dall'11% al 15% (Figura 7a-7b).

Figura 6a

Intake di energia nella popolazione europea di età compresa tra i 2 e i 18 anni – Maschi

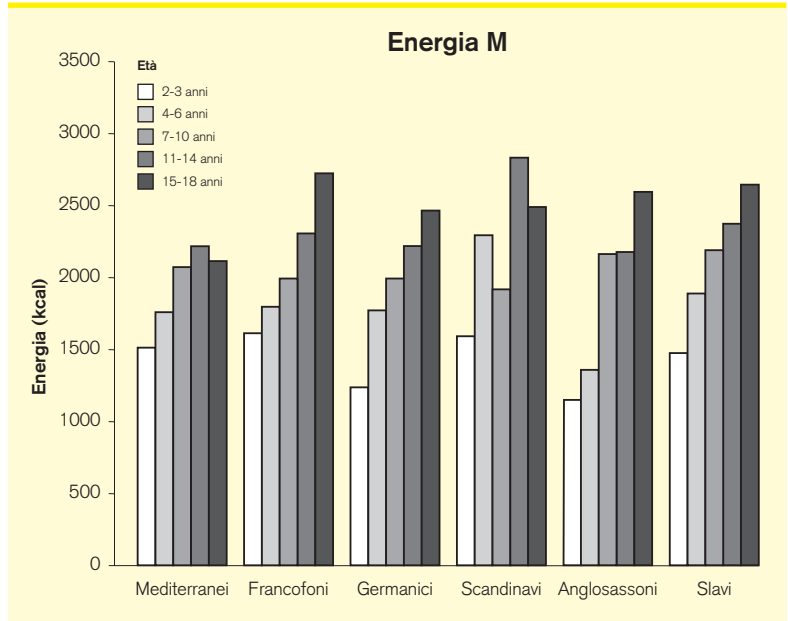


Figura 6b

Intake di energia nella popolazione europea di età compresa tra i 2 e i 18 anni - Femmine

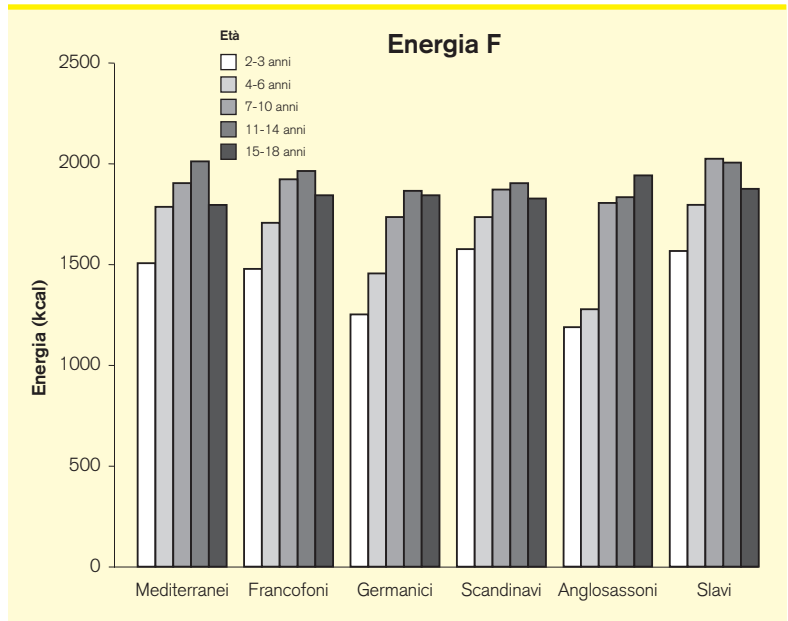


Figura 7a

Intake di proteine nella popolazione europea di età compresa tra i 2 e i 18 anni - Maschi

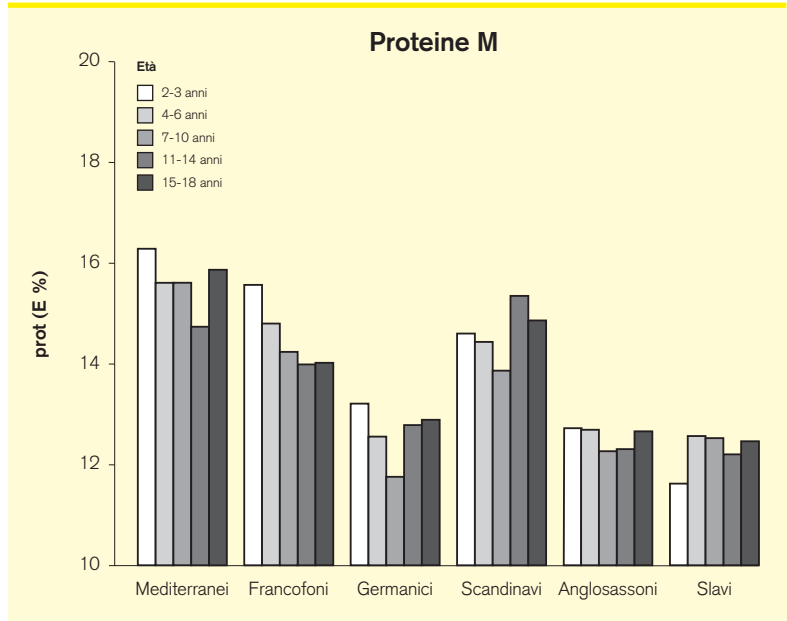
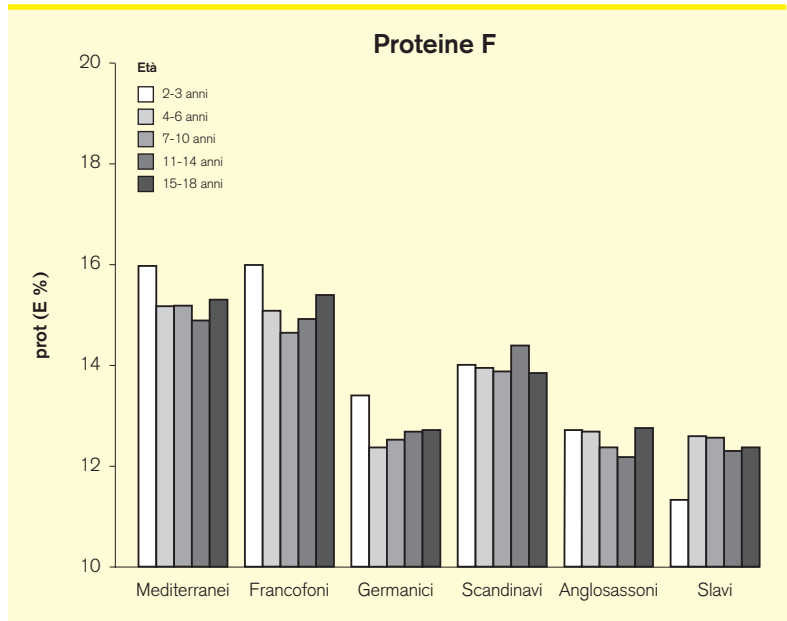


Figura 7b

Intake di proteine nella popolazione europea di età compresa tra i 2 e i 18 anni - Femmine



LIPIDI

I bambini e gli adolescenti dei paesi mediterranei riportano il consumo più elevato di lipidi totali e di acidi grassi monoinsaturi. I paesi slavi mostrano invece il consumo più elevato di acidi grassi polinsaturi e di acidi grassi saturi. Il consumo minore di lipidi si osserva nei paesi scandinavi, con l'eccezione della Finlandia dove l'intake di acidi grassi saturi è maggiore. Poiché mancano informazioni sul tipo di alimenti assunti, queste informazioni non possono essere spiegate dai dati disponibili, anche se è risaputo che il consumo di olio d'oliva, la maggior fonte di acidi grassi monoinsaturi, è massima nei paesi mediterranei. Deve essere sottolineato che queste sono solo tendenze generali e che si osserva un'ampia variabilità all'interno dello stesso paese e tra diverse regioni dello stesso stato (Figura 8a-8b). In genere, vi è una tendenza all'aumento di assunzione di lipidi con l'età.

CARBOIDRATI

La percentuale di energia data dai carboidrati, dagli zuccheri totali e dal saccarosio tende a diminuire con l'aumentare dell'età, mentre la percentuale

di energia fornita come amido tende ad aumentare. Il consumo di carboidrati, zuccheri totali e saccarosio tende ad essere più basso nei paesi mediterranei. In tutti gli stati, con l'aumentare dell'età, si osserva una chiara tendenza alla diminuzione dell'assunzione di zuccheri e saccarosio e all'aumento dell'assunzione di amido (Figura 9a-9b).

MICRONUTRIENTI

I consumi di calcio e di ferro mostrano un'ampia variabilità nei diversi gruppi della popolazione studiata. Ragazze adolescenti non sembrano consumare un maggior quantitativo di vitamine e minerali rispetto ai loro coetanei maschi, mentre nel caso del ferro mostrano un intake minore. In alcuni paesi scandinavi l'assunzione di cibi fortificati e un maggiore consumo di carne potrebbe spiegare il maggiore intake di ferro rispetto ai paesi germanici e anglosassoni.

Si possono rilevare alcune tendenze geografiche riguardo l'assunzione di vitamina A e di vitamina D. Infatti, per entrambe, i valori più bassi si osservano nei paesi germanici ed anglosassoni, mentre i più alti nei paesi scandinavi. Per quanto riguarda la vitamina D, è

Figura 8a

Intake di lipidi nella popolazione europea di età compresa tra i 2 e i 18 anni – Maschi

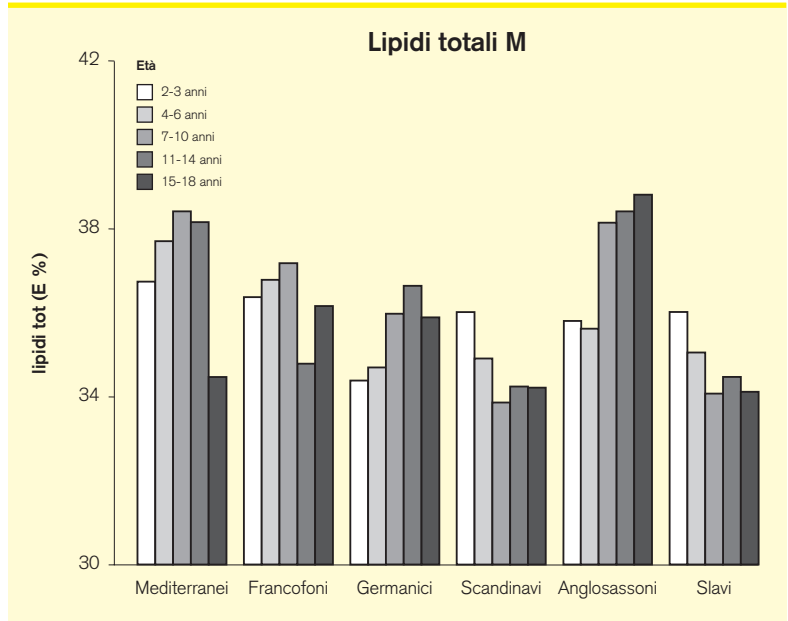


Figura 8b

Intake di lipidi nella popolazione europea di età compresa tra i 2 e i 18 anni – Femmine

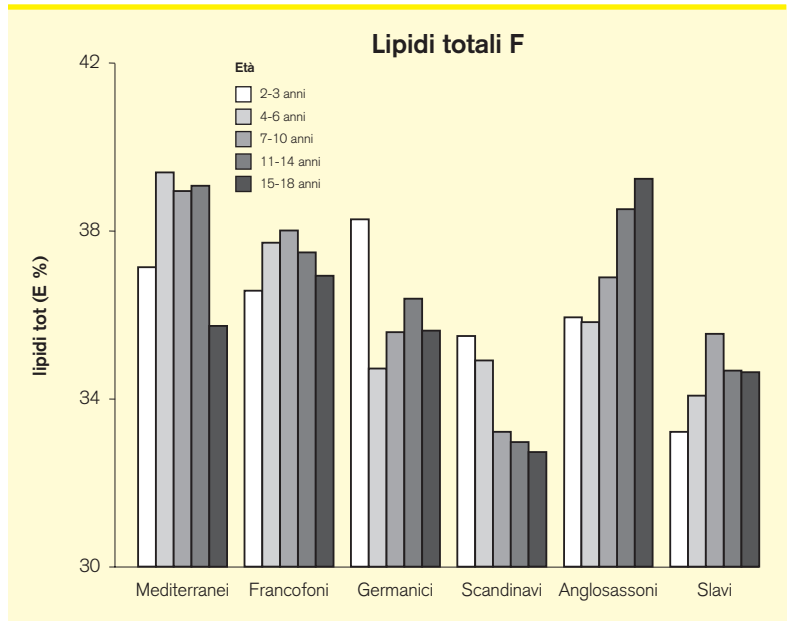


Figura 9a

Intake di carboidrati nella popolazione europea di età compresa tra i 2 e i 18 anni – Maschi

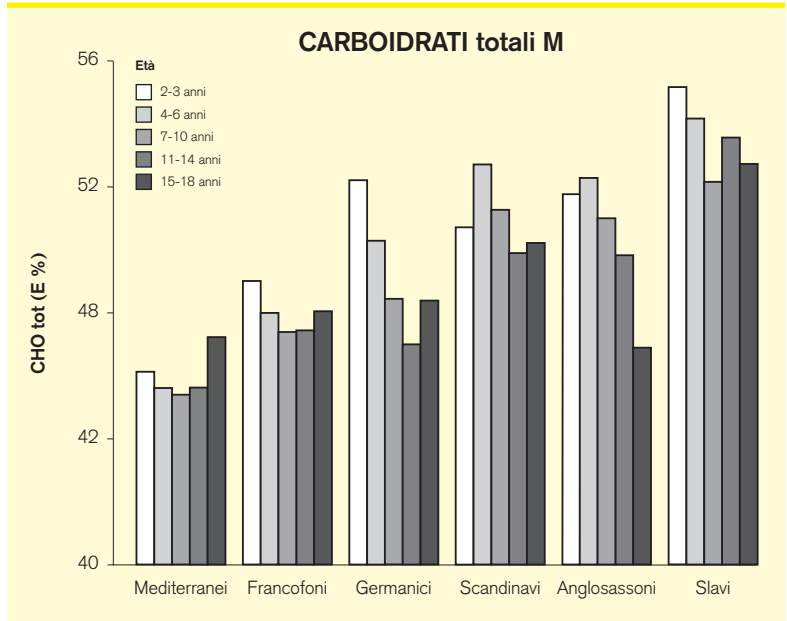
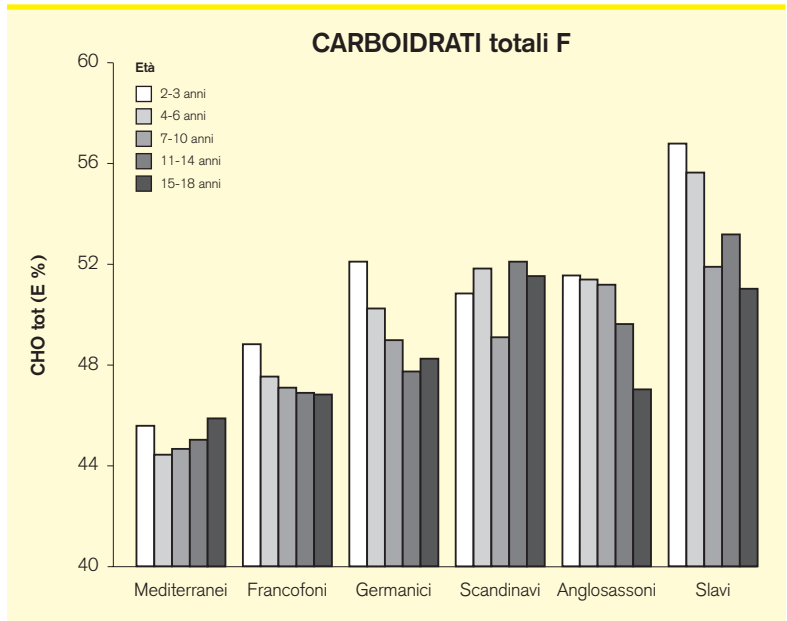


Figura 9b

Intake di carboidrati nella popolazione europea di età compresa tra i 2 e i 18 anni – Femmine



utile sottolineare che questo potrebbe essere influenzato da un maggiore consumo di latte e latticini nei bambini dei paesi scandinavi, oppure anche alla supplementazione dei cibi con la vitamina D.

In ultima analisi è possibile delineare alcune tendenze comuni della popolazione, sia in relazione all'aumentare dell'età (Tabella 7) che alla distribuzione geografica (Tabella 8).

Tabella 7

Tendenza riassuntiva dell'assunzione di alcuni nutrienti all'aumentare dell'età

Energia totale	↑
Energia per kg di peso corporeo	↓
Proteine, per kg di peso corporeo	↓
Lipidi totali	↑
Carboidrati totali, % energia	↓
Zuccheri, % energia	↓
Amido, % energia	↑
Micronutrienti/die	↑
Ferro/die, maschi e giovani femmine	↑

Tabella 8

Tendenza riassuntiva dell'assunzione di alcuni nutrienti nelle diverse regioni d'Europa

NUTRIENTE	PAESI CON INTAKE:	
	maggiore	minore
Carboidrati (%E)	Slavi	Mediterranei
Zuccheri (%E)		Mediterranei
Lipidi (%E)	Mediterranei	Scandinavi
SFA (%E)	Finlandia	Mediterranei
MUFA (%E)	Mediterranei	Scandinavi
PUFA (%E)	Slavi	
Proteine, g/kg peso corporeo	Spagna	Germania, Gran Bretagna

SFA= acidi grassi saturi
 MUFA= acidi grassi monoinsaturi
 PUFA= acidi grassi polinsaturi

CONCLUSIONI

L'alimentazione in età pediatrica ha acquisito oggi notevole importanza per le valenze non solo preventive ma anche costitutive del futuro individuo. Una particolare attenzione va oggi ai modelli alimentari dei primi due anni di vita (e ancora più indietro alla vita fetale stessa) in base all'ipotesi del "programming" nutrizionale. Dopo i primi due anni, l'attenzione si sposta al mantenimento degli equilibri nutrizionali per prevenire i più comuni errori che si possono associare al mantenimento di condizioni a rischio (obesità, sovrappeso, dislipidemie) alla cui comparsa partecipano fattori genetici e precoci fattori ambientali tra cui (come visto) le abitudini alimentari dei primi due anni.

BIBLIOGRAFIA

- Agostoni C, Grandi F, Gianni ML, Silano M, Torcolletti M, Giovannini M, Riva E
Growth patterns of breast fed and formula fed infants in the first 12 months of life: an italian study. *Arch Dis Child* 81: 395-399, 1999.
- Agostoni C
Antireflux or antiregurgitation milk products for infants and young children: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *Acta Paediatr* 93: 456, 2004.
- Anderson JW, Johnstone BM, Remley DT
Breast-feeding and cognitive development: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 70: 525-535, 1999.
- Barker JDP
Mothers, babies and health in later life. Edinburgh: Harcourt Brace & Co Ltd 1998.
- Barker DJP
Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 311: 171-174, 1995.
- Bellù R, Ortisi MT, Incerti P, Mazzoleni V, Martinoli G, Agostoni C, Galluzzo C, Riva E, Giovannini M.
Nutritional survey on a sample of one-year old infants in Milan: intake of macronutrients. *Nutrition Research* 11: 1221-1229, 1991.
- Bezkorovainy A
Probiotics: determinants of survival and growth in the gut. *Am J Clin Nutr* 73(2 Suppl): 399S-405S, 2001.
- Boehm G, Lidestri M, Casetta P, Jelinek F, Negretti F, Stahl B, et al
Supplementation of a bovine milk formula with an oligosaccharide mixture increases counts of faecal bifidobacteria in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 86: F178-181, 2002.
- Carnielli VP, Wattimena DJ, Luijendijk IH, Boerlage A, Degenhart HJ, Sauer PJ
The very low birth weight premature infant is capable of synthesizing arachidonic and docosahexa-

noic acids from linoleic and linolenic acids.
Pediatr Res 40: 169-174, 1996.

Collins MD, Gibson GR
Probiotics, prebiotics, and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut.
Am J Clin Nutr 69: 1052S-1057S, 1999

Dewey K
Is breastfeeding protective against child obesity?
J Hum Lact 19: 9-18, 2003.

Dewey KG, Heining MJ, Nommsen LA, Peerson JM, Lonnerdal B
Growth of the breast-fed and formula-fed infants from 0 to 18 months: the DARLING Study.
Pediatrics 89: 1035-1041, 1992.

Drasar BS, Roberts AK
Control of the large bowel microflora.
In: Hill MJ, Marsh PD, eds. *Human microbial ecology*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1990: 87-111.

D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ
Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis.
BMJ 324: 1361-1366, 2002.

Farquharson J, Cockburn F, Patrick WA, Jamieson EC, Logan RW
Infant cerebral cortex phospholipid fatty-acid composition and diet.
Lancet 340: 810-813, 1992.

Fomon SJ, Ziegler EE, Nelson SE, Rogers RR, Frantz JA
Infant formula with protein-energy ratio of 1.7g/100kcal is adequate but not be safe.
J Pediatr Gastroenterol Nutr 28: 495-501, 1999.

Gil A
Modulation of immune response mediated by dietary nucleotides.
Eur J Clin Nutr 56 Suppl 3: S1-S3, 2002.
Giovannini M, Agostoni C, Fiocchi A, Bellù R,

Trojan S, Riva E
Antigen-reduced infant formulas versus human milk: growth and metabolic parameters in the first 6 months of life.

J Am Coll Nutr 13: 357-363, 1994.

Giovannini M, Agostoni C, Gianni L, Bernardo L, Riva E
Adolescence: macronutrient needs.
Eur J Clin Nutr 54 (Suppl 1): S7-S10, 2000.

Giovannini M, Banderali G, Radaelli G, Carmine V, Riva E, Agostoni C
Monitoring breastfeeding rates in Italy: national surveys 1995 and 1999.
Acta Paediatrica 92: 357-63, 2003.

Godfrey KM, Barker DJP
Fetal nutrition and adult disease.
Am J Clin Nutr 71 (suppl): 1344S-1352S, 2000.

Haschke F, Firmansyah A, Meng M, Steenhout P, Carrie AL
Functional food for infants and children.
Monatsschr Kinderheilkd 149: S66-S70, 2001.

Haschke F, Weiping W, Guozai P, Wandee V, Amornrath P, Rochat F et al
Clinical trials prove the safety and efficacy of the probiotic strain *Bifidobacterium Bb12* in follow-up and growing-up milks.
Monatsschr Kinderheilkd 146: S26-S30, 1998.

Heine W, Radke M, Wutzke KD, Peters E, Kundt G
Alpha-Lactalbumin-enriched low-protein infant formulas: a comparison to breast milk feeding.
Acta Paediatr Scand 85: 1024-1028, 1996.

Järvenpää AL, Rassin DK, Räihä NCR, Gaull GE
Milk protein quantity and quality in the term infant I. Effects on acidic and neutral amino acids.
Pediatrics 70: 221-230, 1982.

Kalliomaki M, Salminen S, Avriilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E
Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial.
Lancet 357: 1076-1079, 2001.

Koletzko B, Agostoni C, Carlson SE, Clandinin T, Hornstra G, Neuringer M et al
Long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA) and perinatal development.
Acta Paediatr 90: 460-464, 2001.

- Krebs NF
Dietary zinc and iron sources growth and cognitive development in breastfed infants.
J Nutr 130(2 Suppl): 358S-360S, 2000.
- Jenkins DJ, Axelsen M, Kendall CW, Augustin LS, Vuksan V, Smith U
Dietary fibre/energy carbohydrates and the insulin-resistant diseases.
Br J Nutr 83 Suppl 1: S157-S163, 2000.
- Jenkins DJ, Kendall CW, Augustin LS, Franceschi S, Hamidi M, Marchie A, Jenkins AL, Axelsen M
Glycemic index: overview of implication in health and disease.
Am J Clin Nutr 76: 266S-2673S, 2002.
- Lambert J, Agostoni C, Elmadfa I, Hulshof K, Krause E, Livingstone B, Socha P, Pannemans D, Samartin S et al
Dietary intake and nutritional status of children and adolescents in Europe.
Br J Nutr 92 (Suppl 2): S147-211, 2004.
- Law CM, Shiell AW
Is blood pressure inversely related to birth-weight? The strength of evidence from a systematic review of the literature.
J Hypertens 14: 935-941, 1996.
- Lucas A
Programming by early nutrition in man.
In: Bock GR, Whelan J eds. *The childhood environment and adult disease*.
Chichester, United Kingdom: John Wiley and Sons 1991: 38-55.
- Marangoni F, Agostoni C, Lammardo AM, Giovannini M, Galli C, Riva E
Polyunsaturated fatty acid concentrations in human hindmilk are stable throughout 12-month lactation and provide a sustained intake to the infant during exclusive breastfeeding. An Italian study.
Brit J Nutr 84: 103-109, 2000.
- Merolla R
Evaluation of the effects of a nucleotide-enriched formula on the incidence of diarrhea. Italian multicenter national study.
Minerva Pediatr 52: 699-711, 2000.
- Moro G, Minoli I, Mosca M, Fanaro S, Jelinek J, Stahl B et al
Dosage-related bifidogenic effects of galacto- and fructooligosaccharides in formula-fed term infants.
J Pediatr Gastroenterol Nutr 34: 291-295, 2002.
- Mortensen EL, Michaelsen KF, Sanders SA, Reinisch JM
The association between duration of breastfeeding and adult intelligence.
JAMA 287: 2365-2371, 2002.
- Mitsuoka T
Taxonomy and ecology of bifidobacteria.
Prog Food Nutr Sci 3: 11-28, 1984.
- Osborn DA, Sinn J
Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants.
Chocrane Review 2004.
- Osborn DA, Sinn J
Soy formula for prevention of allergy and food intolerance in infants.
Cochrane Review 2004.
- Pickering LK, Granoff DM, Erickson JR, Masor ML, Cordle CT, Schaller JP et al
Modulation of the immune system by human milk and infant formula containing nucleotides.
Pediatrics 101: 242-249, 1998.
- Saavedra JM, Bauman NA, Oung I, Perman JA, Yolken RH
Feeding of bifidobacterium bifidum and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus.
Lancet 344: 1046-1049, 1994.
- San Giovanni JP, Berkey CS, Dwyer JT, Colditz GA
Meta-analysis of dietary essential fatty acids and long-chain polyunsaturated fatty acids as they relate to visual resolution acuity in healthy preterm infants.
Early Hum Dev 57: 165-188, 2000.
- Scaglioni S, Agostoni C, Notaris RD, Radaelli G, Radice N, Valenti M, Giovannini M, Riva E

Early macronutrient intake and overweight at five years of age.

Int J Obes Relat Metab Disord 24: 777-781, 2000.

Scardovi V

Genus Bifidobacterium.

In: Mair NS, ed. Bergey's manual of systematic bacteriology. Vol 2.

New York: Williams & Wilkins, 1986: 1418-1434.

Simell O, Niinikoski H, Ronnema T et al

Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project for Babies (STRIP).

Am J Clin Nutr 72(5 Suppl): 1316S-1331S, 2000.

Simmer K

Longchain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term.

The Cochrane Database of Systematic Reviews, 1999.

Simmer K

Longchain polyunsaturated fatty acid supplementation in preterm infants.

The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2000.

Singhal A, Cole TJ, Fewtrell A, Lucas A

Breastmilk feeding and lipoprotein profile in adolescents born preterm: follow-up of a prospective randomised study.

Lancet 363: 1571-1578, 2004.

Singhal A, Fewtrell M, Cole TJ, Lucas A

Low nutrient intake and early growth for later insulin resistance in adolescents born preterm.

Lancet 361: 1089-1097, 2003.

Sugawara M, Sato N, Nakano T, Idota T, Nakajima I

Profile of nucleotides and nucleosides of human milk.

J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) 41: 409-418, 1995.

Szajewska H, Mrukowicz JZ

Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials.

J Pediatr Gastroenterol Nutr 33: S17-S25, 2001.

Von Berg A, Koletzko S, Grubl A et al

The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: the German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized double-blind trial.

J Allergy Clin Immunol 111: 533-540, 2003.

Werk LN, Alpert JJ

Solid feeding guidelines (Commentary).

Lancet 352: 1569, 1998.

WHO Collaborative Study Team on the Role of Breastfeeding on the Prevention of Infant Mortality.

Effect of breastfeeding on infant and child mortality due to infectious diseases in less developed countries: a pooled analysis.

Lancet 355: 451-455, 2000.

G ENI, AMBIENTE E OBESITÀ

A. NOTARBARTOLO

Dipartimento di Medicina Clinica e Patologie Emergenti
Cattedra di Medicina Interna, Università degli Studi di Palermo

EPIDEMIOLOGIA, PREDISPOSIZIONE ED INTERAZIONE GENI-AMBIENTE

Il medico di medicina generale (MMG) o meglio di famiglia e il pediatra di base, hanno un quadro immediato dei rapporti tra geni e obesità se considerano il nucleo familiare dei loro assistiti nella sua interezza. È di fatto subito evidente che bambini in sovrappeso hanno uno o entrambi i genitori obesi, con una maggiore prevalenza di sovrappeso quando entrambi i genitori sono obesi. Si può obiettare che ciò è dovuto ad errate abitudini di stile di vita e alimentari, e infatti esiste una elevata correlazione tra l'assunzione di grassi con gli alimenti, e quindi di energia, dei bambini tra 3 e 5 anni e il punteggio del BMI dei genitori. Anche noi, in una popolazione rurale siciliana di un piccolo comune a 40 Km da Palermo, abbiamo riscontrato in 249 bambini tra i 5-14

anni di età, mettendo in correlazione l'introito calorico totale della famiglia con quello degli scolari, un elevato indice di regressione pari a 0,584, indicando che circa il 60% dell'eccesso alimentare proveniva da alterate abitudini alimentari familiari.

L'obesità è causata da una alterazione cronica del bilancio energetico; se aumenta l'assunzione di materiale energetico (con l'alimentazione), o se comunque questa supera il consumo di energia (es. ridotta attività fisica, basso metabolismo basale), se la ripartizione dei nutrienti favorisce l'accumulo di lipidi e l'ossidazione dei carboidrati, le cellule del tessuto adiposo aumentano di numero e di grandezza. Sicuramente le variazioni dello stile di vita e ambientali hanno molta importanza nella genesi dell'obesità, come ad esempio succede nell'adulto che con il tempo riduce l'attività fisica a causa della sedentarietà da lavoro, o nella donna in menopausa o nell'anziano, tuttavia il fattore geni-

co gioca un ruolo importante, anche se un ambiente favorente l'obesità è necessario per la sua espressione fenotipica. Nel precedente esempio delle famiglie di obesi, i dati della letteratura riguardante la trasmissione ereditaria della condizione predisponente all'obesità in una discendenza non gemellare dimostrano, con percentuali più o meno variabili, che in bambini in sovrappeso adottivi il peso correla con quello dei genitori naturali in modo statisticamente significativo rispetto al peso dei genitori acquisiti.

Ma il problema dell'ereditarietà del fattore obesità può essere affrontato solo con gli studi sui gemelli: i dati più antichi avevano dimostrato l'esistenza di differenze di peso di 2 Kg tra gemelli monooriali in età adulta, di 4,5 Kg tra gemelli bicoriali e di 5 Kg tra i fratelli di sesso uguale, con un indice di correlazione lineare tra i pesi di gemelli monooriali di 0,973. Gli studi epidemiologici più recenti hanno cercato di stabilire per l'obesità il livello di ereditabilità della condizione, che si può definire come la "proporzione della totale variabilità della disposizione e della quantità del grasso nella popolazione determinata da fattori genetici". Le stime dell'ereditabilità riportate nei differenti studi variano mol-

tissimo e si va da valori del 5 fino al 90%; ciò dipende da come sono state condotte le analisi epidemiologiche e dal tipo di popolazione considerata. Studi su gemelli dizigoti o monozigoti, hanno riportato in questi ultimi stime di ereditabilità della condizione obesità intorno al 70%, mentre negli studi sui figli adottivi la percentuale scende al 30% e in quelli condotti sulle famiglie ha un valore intermedio.

Ma un altro aspetto dell'influenza dei geni sull'obesità è la differenza notevole a sviluppare sovrappeso fra differenti individui posti in un ambiente "obesogeno", tanto che potremmo dividere il genere umano in soggetti altamente predisposti, mediamente o poco predisposti, fino a quelli resistenti all'obesità.

A proposito dell'interazione gene-ambiente resta una pietra miliare il lavoro pubblicato nel 1990 sul New England da Bouchard e altri, incluso Despres J.P. che successivamente sarà colui che porrà le basi cliniche e fisiopatologiche della sindrome metabolica; questi AA hanno valutato la risposta in 100 giorni di trattamento positivo o negativo sulla bilancia energetica in gemelli dizigoti, in cui il risultato era più eterogeneo, e monozigoti in cui i dati erano più concordanti. In 12 coppie di

gemelli monozigoti durante il periodo di sovralimentazione (1000 Kcal in più al giorno) c'era una variabilità di circa tre volte maggiore fra le coppie (dai 4 ai 12 Kg) che nell'ambito della stessa coppia con una correlazione di 0,55. Questi dati dimostrano che alcuni individui hanno una maggiore capacità di guadagnare peso rispetto ad altri se messi in un ambiente "obesogeno". Lo stesso succede in 7 coppie poste per 93 giorni ad esercitarsi al cicloergometro: i dati mostrano larghe differenze interindividuali (chi perde 1 Kg e che ne perde 8) ma solo piccole differenze nell'ambito della coppia ($r = 0,74$).

La differente risposta all'incremento dell'attività fisica e alla restrizione alimentare negli obesi implica che il MMG dovrà dedicarsi con più attenzione, cioè con visite più frequenti ed incoraggiamento più motivato, ai propri assistiti più resistenti all'intervento comportamentale. Un altro aspetto pratico che coinvolge anche i pediatri è il calcolo del "rischio familiare" di divenire obeso quando un familiare di primo grado è in sovrappeso e obeso: il rapporto di rischio si calcola sulla prevalenza dell'obesità nella popolazione (ad es. in Italia circa il 20% della popolazione dai 14 ai 65 anni). Il coefficiente "r" (che è il rapporto di rischio relativo standardiz-

zato) basato sui dati del BMI provenienti da gemelli e famiglie con la condizione obesità, è circa 2-3 volte più alto in soggetti con una storia familiare di obesità.

Nei soggetti con storia familiare di obesità severa, con $BMI \geq 95^\circ$ percentile (BMI superiore a 35-40), il rischio di sviluppare obesità sale a 3-6 volte, e di obesità estrema ($BMI > 45$) fino ad 8 volte.

Tutto ciò implica un'ulteriore attenzione preventiva, perché è noto come spesso nelle famiglie di obesi il carattere non viene vissuto come un'alterazione da correggere e c'è fortissima resistenza a seguire le variazioni dello stile di vita suggerite dai sanitari. Tuttavia non vi è dubbio che in questi piccoli i pediatri debbono agire in modo preventivo fin dai primi mesi di vita.

FORME MONOGENICHE DI OBESITÀ

DISORDINI MENDELIANI

Tre sono le forme in cui l'obesità è una delle alterazioni riscontrate e, spesso, non la più importante. La sindrome di Prader-Willi è la più comune, con una

prevalenza di circa 1 caso ogni 25000 soggetti, a trasmissione autosomica dominante, caratterizzata anche da ipotonia muscolare alla nascita, statura bassa, ipogonadismo, ritardo mentale.

L'osteodistrofia ereditaria di Albright, anch'essa a trasmissione autosomica dominante, è ancora più rara (in Giappone 1:139000); non si conosce la prevalenza in altre popolazioni. In essa è presente un'alterazione del gene *GNAS 1* che codifica per le proteine G, che funzionano da trasportatori di segnali fra recettori della superficie cellulare. La sindrome di Bardet-Biedl caratterizzata da obesità, ritardo mentale, retinopatia pigmentaria, polidattilia, è rara (1:160000) ed è dovuta a un disordine recessivo che richiede mutazioni in più loci cromosomici.

Tuttavia, i tentativi di collegare queste mutazioni genetiche all'obesità comune hanno avuto esito negativo.

ALTERAZIONI DI UN SINGOLO GENE

Si tratta di mutazioni identificate nel topo e nell'uomo, che hanno permesso una buona comprensione dei meccanismi fisiologici che regolano l'appetito e la spesa energetica e sono poco in-

fluenzati dall'ambiente.

La Leptina (LEP) secreta dalle cellule adipose agisce sull'ipotalamo innescando reazioni che preservano l'organismo in situazioni come ad esempio carenza di cibo: nel ratto ob o db, quindi obeso e/o diabetico geneticamente, c'è una carenza di sintesi di LEP; negli umani solo pochi casi familiari sono stati descritti, con obesità ed iperfagia, ma erano caratterizzati anche da ipogonadismo ipogonadotrofico.

Inoltre, a somiglianza di ciò che avviene in alcune specie di topi e ratti in cui c'è una base sostituita del gene del recettore della LEP (LEPR) con fenotipo di obesità, ma anche ipertensione e dislipidemia, negli umani è stata descritta una famiglia con mutazione LEPR e precoce obesità negli omozigoti, ma anche ipotiroidismo ipotalamico e ritardo di crescita, mentre negli eterozigoti era presente solo obesità.

Un altro effetto della LEP è la stimolazione dell'ormone ipotalamico che regola la formazione di melanociti (α -MSH); il segnale proveniente dall' α -MSH promuove aumento della spesa energetica.

Negli umani sono descritti rarissimi casi di obesità, iperfagia, pigmentazione alterata, insufficienza surrenalica, in cui è presente un'anomalia del gene della

pro-opiomelanocortina (POMC) che elabora proteine che stimolano nell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene ormoni come la melanocortina (α -MSH) o lo MC4R (recettore della melanocortina). Sono state descritte mutazioni del gene dello MC4R in soggetti con obesità precoce e severa, in gran parte eterozigoti per mutazioni missenso o nonsenso, e in pochi omozigoti, in America, in Europa e anche in Italia: l'obesità è più grave negli omozigoti, indicando che c'è correlazione tra severità del fenotipo e alterazione del gene. La frequenza riscontrata è variabile da studio a studio e, forse, in base alla diversa etnia di provenienza e oscilla tra 0,5% e oltre il 4%.

FORME POLIGENICHE (COMUNI) DI OBESITÀ

Le obesità basate sulle alterazioni di un singolo gene sono estremamente rare, mentre notoriamente le variazioni in eccesso del peso hanno una base multifattoriale, e quindi anche poligenica. Tali alterazioni possono essere ricercate selezionando dei geni candidati legati a specifiche tappe biochimiche funzionali, o identificando loci cromosomici di interesse, "quantitative trait loci"

(QTLs), attraverso una scansione dell'intero genoma, o infine confrontando diverse funzioni geneticamente correlate in soggetti magri e in obesi. Sono stati identificati geni candidati interessati alla regolazione della spesa energetica o, al contrario, del risparmio o asunzione di energia, o alla crescita e differenziazione degli adipociti.

Fra i primi si è identificato quel complesso proteico che a livello mitocondriale agisce disaccoppiando l'utilizzazione di substrati dalla produzione di energia; queste uncoupling proteins (UCP) svolgono la loro azione nel tessuto bruno adiposo (UCP1) che è coinvolto nella termogenesi (ma manca nell'uomo), o ubiquitariamente come l'UCP2. Alcuni studi, ma non tutti, hanno dimostrato un'associazione tra variazioni del BMI, del grasso corporeo e della spesa energetica nelle 24 ore e la variante genetica Ala55 Val dell'UCP2.

Sappiamo che il sistema adrenergico stimola la lipolisi nel tessuto adiposo attraverso i β -recettori (β -AR) e la blocca attraverso gli α -recettori (α -AR); tuttavia, malgrado la notevole importanza funzionale di questo sistema, i risultati degli studi sull'associazione tra polimorfismi di questi recettori e obesità sono stati contrastanti e modesti, mentre significative interazioni gene-gene e am-

biente (es. $\beta 3$ -AR e $\alpha 2$ -AR) sono state trovate in famiglie canadesi del Quebec (francese), a seconda che siano sedentari o svolgano intensa attività fisica. Inoltre il polimorfismo Gln 27 Glu dei $\beta 2$ -adrenorecettori era fortemente associato con il BMI, il rapporto vita-fianchi e il peso corporeo nei soggetti sedentari e non in quelli fisicamente attivi, appartenenti a una grossa coorte di franco-canadesi.

Un altro gene candidato è il recettore nucleare responsabile della proliferazione dei *perossisomi* (PPAR γ), denominato γ per distinguerlo dai PPAR α e β che non sono contenuti nel tessuto adiposo ma in altri tessuti, in particolare il fegato; il PPAR α , quando attivato, stimola la crescita e la differenziazione degli adipociti. Notoriamente il PPAR γ è anche il recettore di una classe di farmaci, i glitazoni (tiazolidinedioni), che agiscono aumentando la sensibilità dei tessuti all'insulina. Negli adipociti di soggetti spiccatamente obesi lo mRNA dei PPAR $\gamma 2$ è aumentato e ciò fa di questo recettore un gene candidato alla regolazione del peso corporeo.

Molti studi hanno indagato sull'associazione di questi geni candidati e dei loro polimorfismi con il consumo di energia, o con alterazioni dell'assunzione di cibi e del comportamento alimen-

tare, ma i risultati sono stati deludenti o, se positivi, non confermati.

SCANSIONE DELL'INTERO GENOMA ED IDENTIFICAZIONE DI REGIONI CROMOSOMICHE CHE MOSTRANO LEGAME (LINKAGE) CON L'OBESITÀ

Le analisi di linkage identificano QTLs che co-segregano con un fenotipo: quando c'è una forte evidenza di linkage, allora bisogna scandagliare la regione con una mappazione di markers più intensa. Se il segnale rimane forte allora la regione cromosomica merita di essere indagata a fondo, con varie tecniche, alla disperata ricerca di geni candidati noti o a volte sconosciuti. L'aspettativa è di identificare geni individuali che spiegano il 10% delle variabilità di un tratto (es. variazioni del BMI) localizzati in una specifica regione cromosomica. Con questa metodica sono stati evidenziati almeno 70 loci putativi, distribuiti in tutti i cromosomi con eccezione dello Y, che influenzano fenotipi collegati con l'obesità; alcune fra queste scoperte di linkage sono state confermate. Lo studio più famoso è il San Antonio Family Heart Study condotto

in 5000 coppie imparentate di popolazione Messicana Americana: sul cromosoma 2P22 è stato trovato un QTL fenotipicamente correlato con l'obesità che influisce sui livelli di Leptina con una probabilità (log odds ratio: LOD) di 4,9 volte più alta del resto della popolazione fenotipicamente non affetta: questo QTL è stato riscontrato anche, ma con una probabilità di 2,4-2,7 volte maggiore, in campioni di popolazione Franco Americana ed Afro Americana. La LEP è una proteina prodotta dal tessuto adiposo di cui abbiamo precedentemente descritto un'alterazione rara monogenica con carenza della sostanza ed obesità associata ad ipogonadismo ipogonadotropo, in quanto la LEP agisce stimolando l'ipotalamo nell'elaborazione di processi connessi con l'equilibrio della spesa energetica.

In soggetti di razza bianca è stato riscontrato un altro QTL (LOD=2,7) associato ai livelli plasmatici di Adiponectina, localizzato nel cromosoma 2P22: l'adiponectina è una proteina prodotta dalle cellule del tessuto adiposo inversamente correlata alla massa grassa dell'organismo e con il BMI, e che è riconosciuta come fattore di rischio di malattia coronaria e DM tipo 2.

Sul cromosoma 3 ci sono due altri loci 3q27-3q26 estremamente interes-

santi perché numerose ricerche hanno riscontrato linkage tra markers cromosomici ed indici di obesità, BMI, circonferenza addominale, ipoleptinemia in campioni di popolazione estremamente differenti come gli Indiani Pima, Afro-americani, famiglie di razza bianca degli USA e francesi; in questi ultimi il locus 3q27 era stato associato con il DM tipo 2. Sempre sul locus 3q27 la regione APOM1 codifica per l'Adiponectina, mentre in una regione del 3q26 è presente il gene candidato ApoD, che fa parte del corredo apoproteico (anche se in bassa percentuale) delle HDL; questa apoproteina D è interessata fisiologicamente nella reazione enzimatica della LCAT necessaria per la maturazione delle HDL, che sulle membrane cellulari si trasformano da particelle lamellari in particelle sferiche quali si riscontrano nel sangue. Il marker cromosomico dell'Apo D era significativamente più comune in soggetti obesi ($P=0,006$), con elevata significatività. È evidente l'interesse della scoperta di questo QTL, perché le HDL sono notoriamente lipoproteine che agiscono nel trasporto inverso del colesterolo dalla parete arteriosa al sangue e rivestono pertanto una funzione protettiva contro l'arteriosclerosi: le HDL sono basse in soggetti obesi con sindrome metabolica

e nei pazienti affetti da DM tipo 2.

Altri loci cromosomici contenenti il gene LEP sono stati riscontrati sui cromosomi 5 (5 p13.2), 6 (6 p21.1), 7 (7 q31-36) e (7 q22.3), 10 (10 p12-11), 17 (17 p12); mentre per il gene Adiponectina QTL associati si sono riscontrati sui cromosomi 5 (5 p13.2), 10 (10 p12-p11) e 17 (17 p12); nel cromosoma 17 nella stessa regione che codifica per i geni LEP e Adiponectina, sono ubicati numerosi geni candidati che influenzano l'omeostasi glucidica (GLUT 4), il metabolismo lipidico, il bilancio energetico (proteina che si lega al complemento C1q) e PPAR α .

Il PPAR α è un recettore nucleare dei perossisomi di vari tessuti, in particolare quello epatico, denominato α per distinguerlo dal β e dal γ che è, come abbiamo visto, contenuto esclusivamente nel tessuto adiposo. La stimolazione dei PPAR α , ad opera dei fibrati e dei glitazoni, induce una serie di risposte metaboliche tra cui un'accelerazione della lipolisi con riduzione delle VLDL circolanti ed un aumento secondario di HDL, dovuto anche ad un'aumentata sintesi di Apo A1 che è la apoproteina principale delle HDL.

Sono stati identificati ancora numerosi altri geni candidati, in qualche modo associati con il bilancio energetico,

con l'obesità e con l'insulino-resistenza. Ad esempio le metalloproteinasi che processano il TNF- α , soprattutto in roditori ma anche negli umani, in studi condotti sugli indiani Pima e in soggetti maschi bianchi nello Utah (USA). Il TNF- α quando è prodotto in eccesso causa nei roditori insulino-resistenza e comparsa di obesità; nell'uomo è responsabile dell'aumento di sostanze ad azione infiammatoria del tessuto adiposo, come ad esempio è stato riscontrato nella sindrome metabolica e nell'obesità di grado elevato.

GENI E AMBIENTE

A prescindere dalle rarissime forme di obesità a trasmissione mendeliana in cui peraltro è presente un coinvolgimento clinico neurologico ed endocrino, le alterazioni di un singolo gene, pur nella loro rarità, assumono notevole importanza perché hanno effetto sui cicli fisiologici di regolazione dell'appetito, come ad esempio la Pro-opiomelanocortina (POMC) o il gene del recettore della melanocortina-4 (MC4R). Allo scopo di chiarire ed approfondire il rapporto tra obesità e geni è stata adottata anche una strategia basata sulla fisiopatologia dell'obesità che ha portato al-

la ricerca ed identificazione di geni candidati, cioè di geni coinvolti in tappe metaboliche biochimiche che sono fortemente associate con vari markers di obesità, quali BMI, circonferenza addominale, rapporto vita-fianchi, evoluzione in DM tipo 2, comparsa di dislipidemia e persino ipertensione. Fra i geni candidati coinvolti nella spesa energetica riassumiamo i più importanti, che sono le proteine mitocondriali disaccoppianti (UCP), coinvolte nella termogenesi senza brivido di accompagnamento, il sistema α e β -adrenergico, il sistema dei PPAR γ che stimolano la crescita e la differenziazione degli adipociti nel tessuto adiposo, ed ancora la Leptina ed il suo ricettore. Fra i 70 geni candidati ed oltre, questi sono quelli per i quali ci sono state conferme in più di una pubblicazione.

La strategia invece della scansione dell'intero genoma ha mostrato che praticamente tutti i cromosomi con eccezione dello Y, posseggono dei loci in linkage con l'obesità, ad ulteriore dimostrazione della genesi multifattoriale di questa malattia del metabolismo. L'evidenza maggiore dell'esistenza di regioni cromosomiche sede di un QTL influenzante fenotipi obesità-correlati riguarda di nuovo la Leptina, l'Adiponectina, l'apoproteina D delle HDL, e i tre geni

situati sul cromosoma 11 che codificano per le proteasi del TNF, dell'enzima GPDH-C e per la malattia atassia-telegeectasia (ATM), tutti processi biochimici interessati nel trasporto del glucosio insulino-dipendente e nell'obesità.

Queste evidenze ci suggeriscono che l'obesità è una malattia del metabolismo fortemente correlata con una predisposizione genetica; ma in realtà i casi di obesità genetica sono solo il 5% ed in larga parte si tratta di aumenti di peso particolarmente gravi.

Questo dato differisce dai risultati degli studi di epidemiologia clinica che rispecchiano quanto è sotto gli occhi di tutti, non solo esperti del settore, della forte familiarità dell'obesità di cui abbiamo parlato all'inizio del capitolo. Inoltre, i geni più frequentemente identificati sono coinvolti nella bilancia energetica e in parte nella regolazione dell'appetito, ma molto poco nelle tappe metaboliche che riguardano l'utilizzazione degli zuccheri e dei grassi, e ciò contrasta con l'intimo legame che invece esiste tra sovrappeso, sindrome metabolica e diabete mellito di tipo 2. Se esaminiamo quanto è accaduto nel nostro paese dalla fine del secondo conflitto mondiale ai nostri giorni, assistiamo ad un aumento esponenziale del sovrappeso,

che dalle percentuali bassissime del 1945 è salito ai dati dei rilevamenti ISTAT del 1990, che indicano valori di sovrappeso del 39,2% negli uomini e del 24,5% nelle donne, di obesità del 7,0% negli uomini e del 6,1% nelle donne e del 37,1% nell'insieme della popolazione, più di un terzo con tassi di peso corporeo alterati. Più recenti dati dell'Istituto Superiore di Sanità che però si riferiscono alla fascia di età compresa tra i 35 e 75 anni, raccolti dal 1999 al 2001, indicano che il sovrappeso è presente nel 50% degli uomini e nel 34% delle donne e l'obesità nel 18% degli uomini e nel 37% delle donne. Anche se si tratta di campioni di popolazione e non vengono considerati i soggetti giovani sotto i 35 anni, che abbassano la prevalenza di aumento del BMI e i soggetti anziani sopra i 75 anni, che innalzano la prevalenza di aumento del BMI, i dati suggeriscono che nell'ultimo decennio, in circa 2/3 della popolazione più attiva del nostro paese si è registrato un aumento eccessivo del peso corporeo.

Contemporaneamente con il benessere economico e con la diffusione dei mezzi di trasporto privati e pubblici, è aumentata la quantità di cibo introdotta giornalmente ed è quasi del tutto scomparsa l'attività fisica legata agli

spostamenti giornalieri. Inoltre gli ascensori, le scale mobili, i tapis roulant e tutte le varianti che il consumismo ci mette a disposizione come la spesa a domicilio, l'uso di elettrodomestici persino per spremere un'arancia o un limone, hanno del tutto abolito il consumo di energia giornaliera legato allo svolgimento delle comuni attività quotidiane. A ciò va aggiunto quel senso di famelico inappagamento dovuto sicuramente nelle due generazioni cresciute, una durante il periodo bellico e l'altra nell'immediato dopoguerra dell'intensa ricostruzione del paese, che tanta fame avevano sofferto, di fronte all'abbondanza di cibo a disposizione. Sicuramente la liberazione di proteine ormonali interessate nella spesa energetica che avevano aiutato la nostra popolazione a sopravvivere prima alla carenza di cibo e poi alla poco disponibilità di mezzi economici per procurarselo, hanno causato l'effetto opposto con eccedenza dell'introduzione di materiale metabolicamente utilizzabile per le scorte dell'organismo rispetto alla spesa energetica ridotta. Secondo l'ipotesi del "thrifty genotype", geni che presiedono all'accumulo di riserva nel tessuto adiposo hanno provveduto a preservare l'organismo nei periodi di carestia e al tempo del nomadismo, adesso in ec-

cesso di offerta e ridotto consumo energetico possono indurre all'obesità. Se questo è il meccanismo, in realtà il fenomeno, che è generalizzato a tutto il mondo industrializzato inclusi paesi che non hanno avuto una storia come il nostro, è ben più complesso; è certo che la prevalenza di sovrappeso anche in bambini e giovani che non hanno nulla a che fare con il dopoguerra, nel nostro paese è in rapida crescita e ciò è particolarmente preoccupante. È probabile che in particolar modo nelle zone rurali, nei paesi lontani dai grandi centri abitati, nelle campagne e nelle valli, il passaggio da un'economia prevalentemente contadina a una quasi del tutto industrializzata, abbia aggravato il processo. Ricordiamoci che attualmente solo il 2% della popolazione italiana è dedicata all'agricoltura e che inoltre i lavori artigianali sono sempre meno numerosi e notevolmente meccanizzati. E tutte queste osservazioni sui cambiamenti socio-economici e comportamentali avvenuti nella nostra società, hanno meno a che fare con il genoma della popolazione e più con l'ambiente.

Voglio citare a questo proposito due ricerche epidemiologiche condotte dal nostro gruppo di studio su 1335 (75% della popolazione) abitanti di Ventimiglia di Sicilia, piccolo comune rurale distan-

te 40 Km da Palermo, dedicato prevalentemente all'agricoltura, e su 576 (60% della popolazione totale) abitanti di una piccola isola, Ustica, anch'essa distante 40 Km dal capoluogo, in piccola parte agricoltori o pescatori e in larga parte impegnati solo nel turismo stagionale (4 mesi estivi).

Della prima ricerca, che è iniziata 17 anni fa ed è prospettica, riferiamo due dati.

Per quanto riguarda i bambini abbiamo riscontrato in circa 250 scolari tra i 5 e 14 anni, obesità nel 28% di soggetti, soprattutto in quelli compresi tra i 10-12 anni di età. Il sovrappeso era associato con un'elevata introduzione calorica totale; inoltre era presente una dislipidemia nel 13% di soggetti. Mettendo in correlazione l'introito calorico totale della famiglia e degli scolari, c'era un elevato indice di regressione, pari a 0,584, indicando che circa il 60% dell'eccesso alimentare proveniva da alterate abitudini alimentari familiari.

Per quanto riguarda i soggetti di età compresa tra i 20 ed i 69 anni, ben il 45% era in sovrappeso, cioè con un BMI > 25 (52% M, 40% F), ed il 27,7% obeso, cioè con un BMI > 30 (19% M, e 34,3% F), mentre il DM tipo 2 era presente nel 6,8% della popolazione. La prevalenza di sovrappeso ed obesità

creseva con l'età e raggiungeva il suo massimo nella decade 50-59 anni, quando le donne riducono notevolmente l'attività fisica e gli uomini vanno in pensione; la prevalenza di sindrome metabolica (SM) è alta (25%) in questa popolazione (21% M, 50% F) e la percentuale nella decade 60-69 è 37,2%, molto vicina a quella riscontrata negli USA, che nello studio NAHNES raggiunge il 44%, con percentuali simili in M e F. Ciò suggerisce che l'aumento del peso corporeo nella decade precedente innesca o consolida la comparsa della caratteristiche della SM dopo circa 10 anni, e tale osservazione è comune ad altre indagini epidemiologiche condotte su vari gruppi di popolazione studiati in differenti regioni italiane.

Ad Ustica, su 576 abitanti (60% della popolazione) dai 14 anni in su, c'era una elevata prevalenza di sovrappeso (BMI>25) 41% e di obesità (BMI>30) 22%; anche in questi isolani il sovrappeso prevale nei maschi (M 48%, F 36%), mentre l'obesità è più frequente nelle donne (F 27,2%, M 14,7%). Altra caratteristica di questa popolazione è l'alta prevalenza di DM tipo 2 che è del 10,4% (11,4% M; 9,5% F); questa associazione BMI elevato-alta prevalenza di diabete è stata descritta in numerosi lavori della stampa

internazionale (Lyssenko e coll. Diabetes, 2005) ed un BMI>30 è predittivo di DM tipo 2 anche in soggetti senza familiarità diabetica e con glicemia a digiuno ≥ 100 mg/dl, rispetto ai soggetti non obesi.

Questi dati suggeriscono l'enorme importanza dell'ambiente nel causare l'aumento eccessivo ponderale e l'alta associazione tra obesità e malattie del ricambio, SM e DM tipo 2, ad elevatissimo rischio cardiovascolare. Non c'è la sensazione che sia possibile modificare gli effetti dannosi del maladattamento organismo-ambiente attraverso processi razionali. Il desiderio di essere magri contrasta con i comportamenti che determinano un aumento ponderale; mangiare e svolgere attività fisica sono almeno in parte sotto il controllo di processi non cognitivi e risentono di influenze emotive. Noi mangiamo in eccesso in risposta agli stress della vita lavorativa e familiare; mangiare è diventato un meccanismo per cavarsela.

Pertanto, gli studi genetici sono necessari per comprendere meglio sia l'interazione tra costituzione genetica e bilancio energetico, sia come questo sottofondo genetico condizioni attraverso l'aumento ponderale la comparsa di alterazioni metaboliche, cioè quali alterazioni genetiche sono comuni alle due

condizioni patologiche. Queste conoscenze, poiché particolari costellazioni genetiche inducono espressione di proteine che intervengono direttamente nei processi fisiologici interessati nell'aumento ponderale e nelle manifestazioni di alterato metabolismo, ci possono favorire nel trovare soluzioni farmacologiche più sicure, capaci di agire su una sola funzione alterata, per iniziare ad interrompere il ciclo vizioso che porta all'aumento ponderale e facilitare poi l'intervento sui fattori psicologici individuali ed ambientali.

È questa la strada faticosa e tutta in salita che da un decennio la proteomica e la farmacogenomica hanno affrontato, nel tentativo di dare una mano ad arrestare l'epidemia di obesità che sta diffondendosi nel mondo industrializzato.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Loos R.J.F. and Bouchard C
Obesity - is it a genetic disorder?
J Intern Med 254: 401-425, 2003.
- Neel J
Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"?
Am J Hum Genet 14: 352-362, 1962.
- Bouchard C, Tremblay A, Despres JP et al
The response to long-term overfeeding in identical twins.
N Engl J Med 322: 1477-1482, 1990.
- Bouchard C, Tremblay A, Despres JP, Theriault G, Nadeau A, Lupien PJ et al
The response to exercise with constant energy intake in identical twins.
Obes Res 2: 400-410, 1994.
- Barbagallo CM, Cavera G, Sapienza M, Noto D, Cefalù AB, Pagano M, Montalto G, Notarbartolo A, Averna MR
Prevalence of overweight and obesity in a rural southern Italy population and relationships with total and cardiovascular mortality: the Ventimiglia di Sicilia project.
International Journal of Obesity 25: 185-190, 2001.
- Noto D, Barbagallo CM, Cavera G, Cefalù AB, Caimi G, Marino G, Lo Coco L, Caldarella R, Notarbartolo A, Averna MR
Leukocyte Count, Diabetes Mellitus and Age are strong predictors of Stroke in a Rural Population of Southern Italy: a eight years Follow-up.
Atherosclerosis 57: 225-231, 2001.
- Noto D, Barbagallo CM, Cefalù AB, Cavera G, Sapienza M, Notarbartolo A, Davi G, Averna MR
Factor VII activity is an independent predictor of cardiovascular mortality in elderly women of a Sicilian population. Results of a 11 years follow up.
Thrombosis and Haemostasis 87: 206-210, 2002.

Barbagallo CM, Cavera G, Sapienza M, Noto D,
Cefalù AB, Polizzi F, Onorato F, Rini GB,
Di Fede G, Pagano M, Montalto G, Rizzo M,
Descovich GC, Notarbartolo A, Averna MR
Nutritional characteristics of a rural southern Italy
population: the Ventimiglia di Sicilia project.
Journal of the American College of Nutrition 21:
523-529, 2002.

I L DIABETE MELLITO DI TIPO 2

C.M. BARBAGALLO

Dipartimento di Medicina Clinica e Patologie Emergenti
Università degli studi di Palermo

Il Diabete è una patologia metabolica, caratterizzata da elevati livelli di glucosio ematico. Nel tempo, anche in relazione allo stato di compenso glucidico che si riesce a mantenere, è causa di complicanze invalidanti come la cecità, l'insufficienza renale, le malattie cardiovascolari e/o cerebrovascolari; è inoltre associato ad una significativa riduzione dell'aspettativa di vita. Da un punto di vista nosografico, sono distinguibili due tipi principali di diabete: il tipo 1 (già definito come diabete insulino-dipendente o diabete giovanile) ed il tipo 2 (diabete non-insulino-dipendente o diabete dell'adulto). Il diabete di tipo 2 (DM2) è responsabile di più del 90% di tutte le forme di diabete. Da un punto di vista fisiopatologico è legato alla presenza di due anomalie di base, e cioè alterazioni dell'insulino-secrezione o dell'insulino-sensibilità: l'espressione clinica dei due difetti è però estremamente variabile, cosicché si manifestano forme con concatenamento e diversa predomnan-

za di entrambe le condizioni. È stimato che il DM2 colpisca attualmente più di 200 milioni di individui nel mondo, con una maggiore prevalenza nei paesi industrializzati, ma ha un progressivo incremento di incidenza, soprattutto nel Terzo Mondo. Tutto ciò perché, dal punto di vista patogenetico, il diabete è una delle patologie che più di altre è frutto dell'influenza che fattori ambientali hanno su un substrato genetico. Benché infatti i dati scientifici e l'esperienza medica dimostrano un'elevato grado di ereditabilità del DM2, le evidenze documentano che fattori esterni sono per lo più necessari per la sua completa espressione clinica. Gran parte di queste informazioni derivano da studi su gemelli (sia mono che dizigoti) o su popolazioni con un'alta prevalenza della malattia (es. gli Indiani Pima), che sono stati in grado di sottolineare la rilevanza della cooperazione tra componente genetica e ambientale nello sviluppo della malattia.

COMPONENTE AMBIENTALE

Un ruolo significativo nel DM2 hanno alcune componenti ambientali e segnatamente l'alimentazione, l'attività fisica e il sovrappeso. L'obesità viscerale si correla strettamente con l'insulino-resistenza e il DM2, ed è frequentemente associata a ipertensione, anomalie lipidiche ed aterosclerosi nella cosiddetta "Sindrome Metabolica". Pertanto la ricerca dei determinanti genetici del DM2 coincide frequentemente con la ricerca dei determinanti genetici dell'obesità, della distribuzione del grasso e dell'insulino-resistenza. In ogni caso l'obesità è dipendente dal bilancio calorico: se la domanda energetica (attività fisica) supera l'introito dietetico, si riduce il rischio di obesità e delle sue conseguenze cliniche, incluso il diabete. L'eccesso calorico è però una costante caratteristica delle società occidentali, cosicché, al di là di fattori genetici, l'aumento dell'incidenza del DM2 rappresenta un problema di tipo sociologico oltre che medico. Tutto ciò perché i fattori genetici non rappresenterebbero una causa diretta della malattia, ma piuttosto sono generalmente alla base di una predisposizione individuale sulla quale opera un particolare contesto ambientale, igienico e/o dietetico per

determinare lo sviluppo clinico della malattia. Un ulteriore impulso in tale settore è stato dato da studi che ipotizzano che un ritardo nella crescita intrauterina è una condizione rilevante, e forse non genetica, associata al DM2 nell'adulto. Tale ipotesi, che si basa su dati epidemiologici, è supportata dal fatto che il peso alla nascita è un fattore fortemente correlato sia all'insulinosensibilità sia alla funzione β -cellulare durante la vita adulta. Di contro, poiché insulina e l'IGF-1 sono essenziali per la crescita intrauterina (come dimostrato dalla macrosomia in presenza di iperinsulinemia), le variazioni del peso alla nascita potrebbero essere le prime indicazioni di difetti genetici piuttosto che la conseguenza di fattori concomitanti durante la gestazione, quali la malnutrizione o il fumo di sigaretta.

COMPONENTE GENETICA

Sulla base del ruolo della componente genetica nello sviluppo della malattia, il DM2 può essere diviso in due grandi categorie: da un lato le forme monogeniche, causate da rare mutazioni in un singolo gene, che sono causa di modificazioni sostanziali della struttura, e quindi della funzione, di determi-

nate proteine e dall'altro le forme poligeniche, che rappresentano le condizioni multifattoriali, risultato dell'interazione tra l'ambiente e un particolare "background" genetico, espressione del contributo di geni diversi. Le forme monogeniche sono così caratterizzate da un'elevata penetranza, un'espressione clinica spesso più severa e precoce e, talora, dalla presenza di alterazioni extra-pancreatiche associate. Rappresentano solo una piccola parte dell'intero spettro del DM2 e, ovviamente, sono solo modestamente condizionate da fattori esterni. Il fatto che un singolo gene abbia un impatto elevato su una patologia come il diabete, rappresenta un sicuro vantaggio dal punto di vista diagnostico, perché lo studio dei modelli di ereditarietà in ampie famiglie di soggetti affetti dalla malattia consente un più facile riconoscimento dell'alterazione molecolare. Le forme monogeniche causa di DM2, ad oggi conosciute, sono caratterizzate da severi difetti della secrezione insulinica, oppure della sensibilità periferica all'insulina stessa. Nelle forme poligeniche invece si associano polimorfismi genetici che creano varianti aminoacidiche in esoni o influenzano l'espressione di geni in zone regolatrici. Tali polimorfismi sono presenti sia nei soggetti sani che nei soggetti

affetti da DM2, ma con una differente frequenza e determinano un aumentato rischio di sviluppare la malattia. Per tale motivo questi corredi genetici devono essere considerati come varianti di suscettibilità, più che di causalità, del DM2. La diagnosi di queste forme avviene spesso in età media o avanzata ed i livelli glicemici tendono a peggiorare gradualmente nel tempo.

Forme monogeniche

Come detto, le forme monogeniche possono alterare la secrezione o la sensibilità insulinica. La Tabella 1 riassume i principali geni causa di forme monogeniche di DM2. Le forme più comuni sono quelle che determinano alterazioni della secrezione pancreatica di insulina. Sono patologie autosomiche dominanti e, quando espresse in età relativamente precoce, determinano i quadri del MODY (Maturity Onset of Diabetes of the Young). Ad oggi sono note sei differenti forme di MODY che sono causate da alterazioni dei geni del Hepatocyte Nuclear Factor (HNF) 4 α , 1 α ed 1 β , della glucocinasi, dell'Insulin Promoter Factor (IPF) 1 α e del Neurogenic Differentiating Factor 1 (NEUROD1). Con l'eccezione della glucocinasi, che funziona da "sensore di glucosio" all'interno della β -cellula, tutti

Tabella 1

Difetti Genetici Monogenici causa di diabete di tipo 2

Difetto	Gene	
Insulino secrezione	HNF4a	MODY1
	HNF1a	MODY2
	HNF1b	MODY3
	Glucokinasi	MODY4
	IPF1	MODY5
	NEUROD1	MODY6
	Geni mitocondriali	MIDD, MELAS
Insulino sensibilità	Recettore insulina	
	PPAR γ	
	AKT2	

gli altri sono fattori di trascrizione che legano specifiche regioni del DNA e regolano, direttamente o indirettamente, l'espressione di determinate proteine, inclusa l'insulina. L'espressione clinica di queste forme di diabete è spesso differente in base all'età di sviluppo della malattia, grado di iperglicemia e relazione con i pasti, necessità di terapia insulinica, comparsa delle complicanze cliniche e presenza di manifestazioni extra-pancreatiche. Inoltre le forme legate a mutazioni della glucocinasi, per la natura stessa del deficit biochimico estremamente semplice e metabolicamente poco rilevante, sono spesso clinicamente meno severe.

Un'altra categoria di mutazioni causa di DM2 con deficit di secrezione insulinica è rappresentato da quelle lega-

te a mutazioni del DNA mitocondriale, di cui ne sono state descritte diverse forme, spesso associate a disturbi uditivi (MIDD, Maternal Inherited Diabetes with Deafness) o a miopia ed encefalopatia (sindrome MELAS, Myopathy and Stroke-Like Episodes). Sono condizioni in cui si altera probabilmente la funzione glucosensoriale della β -cellula insieme ad una ridotta capacità a produrre insulina ed hanno un'età di insorgenza relativamente precoce (tra la terza e la quinta decade di vita). Infine le mutazioni del gene dell'insulina possono causare forme monogeniche di DM2 attraverso diversi meccanismi. Esistono forme legate a mutazioni del sito di binding dell'IPF1 α (la cui mutazione è invece causa di MODY4), con riduzione della sintesi di RNA e quindi produzio-

ne di insulina, e rare mutazioni a carico della regione codificante del gene con sintesi di proteina ridotta o malfunzionante. Sono state infine descritte sporadiche mutazioni delle endopeptidasi che trasformano la proinsulina in insulina.

Benché l'insulino-resistenza sia una delle condizioni chiave nello sviluppo del DM2, le forme monogeniche causa di tale anormalità metabolica sono meno chiaramente caratterizzate. Esistono mutazioni del gene del recettore insulinico, di diversa natura (anormalità del prorecettore, ridotta capacità del trasporto sulla superficie cellulare, ridotto binding con l'insulina, bassa attività tirosinofosfatase). Queste mutazioni, in aggiunta agli effetti sul metabolismo del glucosio, si associano ad alterazioni cutanee (Acanthosis Nigricans) e iperandrogenismo. Più recentemente sono state descritte due mutazioni nei geni *AKT2* e *PPAR γ* causa di un difetto post-recettoriale del segnale che determina una severa insulino-resistenza. Il primo gene codifica per una chinasi ed è espresso in maniera elevata nei tessuti insulino-sensibili; nei portatori della mutazione è presente anche lipodistrofia. Il secondo codifica per un fattore di trascrizione nucleare (Peroxisome Proliferator Activated Receptor- γ), ed è, tra

l'altro, un regolatore della differenziazione degli adipociti e della loro funzione. Le mutazioni di questo gene si accompagnano, oltre al DM2 ed all'insulinore-sistenza, ad alterazioni metaboliche multiple (ipertensione, dislipidemie, steatosi epatica) ed a lipodistrofia parziale.

Forme poligeniche

Gli intrigati meccanismi fisiopatologici del DM2 contribuiscono a rendere più complessa l'influenza genetica. Nei modelli più comuni l'iperinsulinemia è preceduta per molti anni dalla resistenza insulinica, anche in condizioni di normoglicemia. Questa può avere sia una base genetica che acquisita, e l'obesità ne è la causa più tipica. Uno stadio più avanzato è rappresentato dall'intolleranza al glucosio, con una normale glicemia a digiuno, ma una glicemia postprandiale che sfugge ai normali meccanismi di controllo dell'insulina circolante. La fase finale della malattia si ha quando l'insulina non è più in grado di mantenere una normale glicemia a digiuno: ciò è legato ad un'insulino-deficienza relativa dovuta ad un'alterata funzione β -pancreatica, che si instaura sullo sfondo di una prolungata insulino-resistenza periferica. Mentre però l'insufficienza β -pancreatica è una condizione

terminale della malattia, la disfunzione delle cellule β -pancreatiche può essere una condizione relativamente precoce, che indica un'alterata espressione di geni codificanti la secrezione e la risposta insulinica. Altra chiave di lettura nelle forme poligeniche è legata ai meccanismi che regolano la produzione epatica e l'utilizzazione periferica del glucosio. Durante il digiuno, il fegato libera glucosio, utilizzato dal cervello con meccanismi indipendenti dall'insulina. In fase post-prandiale, l'aumento della glicemia stimola la produzione di insulina che, attraverso il legame con suo recettore che attiva una serie di processi di fosforilazione e defosforilazione a cascata, aumenta rapidamente il trasporto, il metabolismo, l'utilizzazione e l'accumulo del glucosio negli adipociti e nei muscoli. L'insulina inoltre inibisce la produzione epatica di glucosio, anche contrastando l'azione del glucagone ed abbassando la concentrazione di acidi grassi liberi. Tutti i geni che rientrano in questi complessi meccanismi (gluconeogenesi, glicogeno-sintesi e glicogenolisi, metabolismo degli acidi grassi, processi di utilizzazione ed accumulo di energia nei muscoli e cellule adipose, etc.) sono potenziali candidati allo sviluppo del DM2, come anche tutti i geni che codificano le proteine che regolano

l'assorbimento intestinale del glucosio e dei lipidi. I due maggiori filoni di ricerca si sono comunque sviluppati nell'analisi dello studio dei meccanismi intracellulari del segnale insulinico (fosforilazione e defosforilazione) e sullo studio del trasporto (uptake) del glucosio e della glicogenosintesi (accumulo). Tra l'altro le indagini effettuate su familiari di DM2, sia su cellule in cultura che "in vivo", dimostrano che molte delle caratteristiche fisiopatologiche del diabete sono presenti anche in soggetti non affetti dalla malattia, a maggiore supporto del fatto che la componente ereditaria e quindi genetica, ha ruolo centrale nel DM2. Per tali motivi, negli ultimi anni, centinaia di geni sono stati esaminati per il loro ruolo potenziale nella predisposizione al DM2. Anche loci cromosomici, attraverso studi di linkage, sono stati trovati avere relazioni con l'insorgenza della malattia. Una sintesi dei principali geni di suscettibilità e dei loci cromosomici potenzialmente implicati nella patogenesi del DM2 è riassunta nella Tabella 2. Tra i geni candidati un posto rilevante hanno quelli implicati nei processi di sviluppo, differenziazione e rigenerazione della β -cellula, quelli che regolano la trascrizione del gene dell'insulina e di sensori del glucosio (glucochinasasi e GLUT2) nelle cellule differenziate e

Tabella 2**Difetti Genetici
Monogenici causa di
diabete di tipo 2**

Gene	Genotipo
Insulina	Val985Met/Thr831Ala
Recettore dell'Insulina	VNTR, Class III
Substrato del Recettore Insulinico-1	Gly972Arg
Substrato del Recettore Insulinico-2	Gly1052Asn
Recettore delle Sulfaniluree-1 (ABCC8)	-3t/c exon 16 (ISV15-3c/t)
Kir 6.2	t/c exon 22 (Thr759Thr)
IPF-1	Glu23Lys
Neuro/Beta2	Asp76Asn
Islet Brain 1	Arg1111Leu/His206finsC
Islet 1	559asn
PP1G (PPP1R3)	Gln310stop
Glicogenosintetasi (GYS)	PP1ARE
Recettore del Glucagone	Xba1 intron 14 Met416Val
PC-1	Gly40Ser
HNF1a	Lys121Gln
Amilina	Ala98Val
Promotore Glucochinasi, fegato	Ser20Gly
Promotore Glucochinasi, b-cellula	-258 g/a
Unità regolatoria P85 a Fosfoinositide-3 chinasi	-30 g/a
Fratassina	Met326Ile
PPAR γ	GAA repeat expansion
PGC-1	Pro12Ala
Recettore adrenergico b-3	Gly482Ser
Recettore adrenergico b-2	Trp64Arg
Calpain 10	Gln27Glu
Geni Mitochondriali	SNP 19, 43, 63
Emocromatosi familiare	tRNA (Leu(UUR))
Adiponectina	C282Y/H63D
ENPP1	C276T
	K121Q
Loci Cromosomici	Popolazioni
2q37.3	USA (Ispanici)
12q24.3	Finlandia
11q, 1q, 7q	USA (Indiani Pima)
1q21-23	USA (Caucasici)
6q, 8p, 16q, 22q	Canada
4q, 8q, 14q, 20q	Ebrei Ashkenazi
18p11	Finlandia, Svezia
9q13-21, 9p21, 20q13.2	Cina
1q	Regno Unito

quelli direttamente coinvolti nei meccanismi di funzionamento della β -cellula (es. canali del potassio, proteine mitocondriali). Anche i geni codificanti per i recettori dei secretagoghi endogeni (glucagone, GIP, GIP-1) o farmacologici (sulfaniluree) hanno un ruolo potenziale nello sviluppo del DM2. Nonostante la grande mole di studi e di ipotesi, solo pochi di essi hanno prodotto informazioni significative sui geni in grado di influenzare in maniera valida la suscettibilità a questa malattia. Esaminando alcune popolazioni, è stato dimostrato che il linkage tra il DM2 ed il cromosoma 2q è legato ad alcuni SNP (Single Nuclear Polymorphisms) del gene della Calpaina 10 codificante per una proteasi citoplasmatica. Il rischio di sviluppo di diabete è associato alla presenza di un determinato aptotipo (SNPs 19, 43, 63) piuttosto che ad una singola variante aminoacidica e tutti gli SNP sono posizionati in regioni introniche, che non influenzano quindi la struttura della proteina. Nelle popolazioni indagate, e principalmente quella Ispano-Americana, questo gene sembra essere responsabile del 40% dell'associazione familiare di DM2, mentre in altre situazioni il suo ruolo potrebbe essere più limitato. Il meccanismo molecolare attraverso cui la Calpaina 10 agirebbe sul

metabolismo del glucosio non è chiaro, ma dovrebbe interferire sia con la secrezione che con la sensibilità insulinica. Un'ulteriore dimostrazione indiretta del ruolo della Calpaina 10 nella patogenesi del DM2 è data dallo sviluppo di intolleranza glucidica in pazienti con AIDS trattati con inibitori delle proteasi. I geni le cui mutazioni sono causa di forme monogeniche sono candidati ideali per la ricerca di polimorfismi che possano predisporre alle forme poligeniche della malattia. Così è stato dimostrato che la variante aminoacidica Pro12Ala, un polimorfismo del gene PPAR γ molto frequente, determina una ridotta sensibilità all'insulina ed è associato al DM2. Allo stesso modo esistono evidenze a carico di polimorfismi del promotore del HNF4 α (MODY1) del gene dell'insulina. Anche la variante Glu23Lys del gene KCJN11, codificante per la subunità ATP-sensibile Kir6.2 dei canali del potassio è stata associata ad un modesto aumento della suscettibilità al DM2 in alcune popolazioni, mentre alcuni studi suggeriscono un ruolo di polimorfismi di geni appartenenti ad altre famiglie o implicati in vie metaboliche alternative, come adiponectina, resistina, leptina, ADRB2 e ADRB3 (recettori adrenergici β 2- e β 3), ENPP1 (ectonucleotide pirofosfatase/fosfodie-

sterasi 1), recettore insulinico ma anche il gene dell'emocromatosi familiare o altri geni. In questi casi, dati negativi o incompleti non consentono di chiarire in maniera definitiva il loro ruolo nel determinare la suscettibilità genetica al DM2.

In conclusione, il DM2 rappresenta una malattia complessa, in cui la predisposizione genetica ha un ruolo centrale ma che necessita dell'interazione di fattori esterni per determinare lo sviluppo clinico. Lo studio e la comprensione di entrambe queste componenti, genetica ed ambientale, hanno rilevanti ricadute sulla gestione della malattia. Le informazioni riguardanti i fattori genetici possono fornire chiavi di lettura in termini terapeutici per un migliore utilizzo dei farmaci e degli strumenti a disposizione e per lo sviluppo di nuove molecole (farmacogenomica) mentre la conoscenza delle situazioni igienico-dietetiche e/o ambientali causa dell'evoluzione della malattia sono fondamentali sia nella prevenzione che nel trattamento perchè la loro rimozione è in grado di modificare in maniera sostanziale la storia naturale del DM2.

BIBLIOGRAFIA

- Busch CP, Hegele RA
Genetic determinants of type 2 diabetes mellitus.
Clin Genet 60: 243-254, 2001.
- Hansen L, Pedersen O
Genetics of type 2 diabetes mellitus: status and perspectives.
Diab Obes Metab 7: 122-135, 2005.
- King H, Aubert RE, Herman WH
Global burden of diabetes 1995–2025.
Diabetes Care 21: 1414-1431, 1998.
- Malecki MT
Genetics of type 2 diabetes mellitus.
Diab Res Clin Pract 68 (suppl 1): S10-S21, 2005.
- McCarthy MI, Froguel P
Genetic approaches to the molecular understanding of type 2 diabetes.
Am J Physiol Endocrinol Metab 283: E217-E225, 2002.
- McCarthy MI
Susceptibility gene discovery for common metabolic and endocrine traits.
J Mol Endocrinol 28: 1-17, 2002.
- Menzel S
Genetic and molecular analyses of complex metabolic disorders: genetic linkage.
Ann NY Acad Sci 967: 249-257, 2002.
- Mitchell S, Frayling T
The role of transcription factors in maturity-onset diabetes of the young.
Mol Genet Metab 77: 35-43, 2002.
- Ramlo-Halsted BA, Edelman SV
The natural history of type 2 diabetes: implications for clinical practice.
Prim Care 26: 771-789, 1999.
- Reaven GM
Pathophysiology of insulin resistance in human disease.
Physiol Rev 75: 473-486, 1995.

Shepherd PR, Kahn BB
Glucose transporters and insulin action: implications
for insulin resistance and diabetes mellitus.
N Engl J Med 341: 248-257, 1999.

Whittemore AS
Genome scanning for linkage: an overview.
Am J Hum Genet 59: 704-716, 1996.

L E DISLIPIDEMIE SECONDARIE

C.M. BARBAGALLO

Dipartimento di Medicina Clinica e Patologie Emergenti
Università degli studi di Palermo

Le dislipidemie sono disordini del metabolismo delle lipoproteine plasmatiche caratterizzati da alterazioni quantitative (aumento del colesterolo o dei trigliceridi plasmatici, diminuzione del colesterolo HDL) o qualitative (alterazioni della normale composizione lipidico/proteica o della distribuzione delle differenti sottoclassi lipoproteiche). Gli studi epidemiologici hanno dimostrato come le alterazioni del metabolismo delle lipoproteine plasmatiche siano significativamente associate ad un aumentato rischio di malattie cardiovascolari su base aterosclerotica. È necessario quindi diagnosticare correttamente le differenti forme di dislipidemia e conoscerne il relativo potenziale aterogeno al fine di mettere in atto le opportune strategie terapeutiche, dietetico-comportamentali o farmacologiche. Le dislipidemie sono generalmente legate a disordini genetici, che si combinano in maniera più o meno stretta con fattori ambientali (età, peso corporeo, attività fisica etc.) e/o

nutrizionali (introito di colesterolo, acidi grassi saturi, carboidrati semplici etc.) nell'espressione clinica delle "Dislipidemie Primitive". Tuttavia molte volte nella pratica clinica le differenti forme di dislipidemia non sono attribuibili ad un preciso disordine genetico-familiare ma sono piuttosto secondari ad altre condizioni patologiche: ci troviamo in questi casi davanti a condizioni di "Dislipidemie Secondarie", la cui diagnosi corretta rappresenta il primo step decisionale nell'approccio del medico al paziente dislipidemico. In presenza di un'alterazione quantitativa o qualitativa delle lipoproteine plasmatiche è necessario infatti escludere primariamente le varie condizioni (Tabella 1) in grado di determinare tale quadro. Solo così si potrà orientare verso una forma primitiva, la cui diagnosi differenziale proseguirà verso percorsi predefiniti. L'omissione di tale passaggio diagnostico espone il medico all'errore non infrequente di curare come primitiva una forma secondaria e

Tabella 1

Principali condizioni in grado di determinare Iperlipidemie Secondarie

Diabete mellito	
	• Diabete mellito di Tipo 1
	• Diabete mellito di Tipo 2
Malattie renali	
	• Insufficienza renale cronica
	• Sindrome nefrosica
	• Trapianto renale
Malattie endocrine	
	• Malattie ipofisarie
	• Sindrome di Cushing
	• Malattie tiroidee
Malattie epatiche	
	• Colestasi
	• Epatomi
	• Porfiria epatica
	• Alcol
	• Glicogenosi
Farmaci	
	• Anti-ipertensivi
	• Terapia immunosoppressiva
	• Steroidi sessuali
Obesità	
Disgammaglobulinemie	

quindi di non diagnosticare la malattia di base.

In questa rassegna verranno trattate in dettaglio le differenti forme di Dislipidemie Secondarie, incluse le forme più rare. Tali alterazioni sono per definizione disordini acquisiti, legati a specifiche condizioni, la cui rimozione causa la

risoluzione dell'anormalità metabolica. Purtroppo esistono talora specifici rapporti tra i vari quadri patologici, polimorfismi genetici e fattori ambientali che si espletano in una differente espressione clinica del disturbo metabolico, che saranno evidenziati, ove presenti, nella trattazione.

DIABETE MELLITO

Anormalità della concentrazione delle lipoproteine plasmatiche sono frequentemente associate al Diabete mellito sia insulino-dipendente (Tipo 1) che insulino-indipendente (Tipo 2). Tali alterazioni sono secondarie all'instaurarsi di alcuni cicli metabolici tipici della malattia diabetica. Non va comunque tralasciata la possibilità che una Dislipidemia Primitiva possa essere contemporaneamente presente nel paziente diabetico. Al fine di porre una corretta diagnosi tornerà utile lo studio familiare e la valutazione dell'assetto lipidico in condizioni di buon compenso metabolico.

DIABETE DI TIPO 1

I pazienti con Diabete di Tipo 1 in cattivo compenso glico-metabolico presentano una ipertrigliceridemia con aumento delle classi lipoproteiche che trasportano i trigliceridi (chilomicroni e VLDL); il colesterolo totale ed il colesterolo LDL possono essere aumentati ma il colesterolo HDL è costantemente ridotto. L'aumento dei chilomicroni si verifica prevalentemente nella condizione di chetoacidosi con livelli insulinemici praticamente assenti; l'insulina è, infatti, capace di stimolare l'attività dell'enzi-

ma Lipoproteinlipasi (LPL), responsabile della clearance in circolo di questa classe lipoproteica come anche delle VLDL. L'aumentata produzione epatica è anche responsabile dell'aumento delle VLDL: in condizioni di deficit insulinico, la lipolisi del tessuto adiposo non è inibita dalla stessa insulina e questo determina un'aumentata produzione di acidi grassi liberi (FFA) e un aumentato afflusso di questi al fegato. Poiché le HDL si formano attivamente durante il processo lipolitico che idrolizza i trigliceridi delle VLDL, la ridotta attività LPL è causa della riduzione del colesterolo HDL. L'aumento del colesterolo totale e del colesterolo LDL viene attualmente spiegato con la ridotta clearance delle LDL da parte del loro recettore specifico, nel fegato e nei tessuti periferici; questo avviene per una riduzione del numero dei recettori o per una diminuita affinità delle LDL, perché glicosilate. Tutte queste alterazioni si modificano nelle fasi di compenso glico-metabolico quando viene instaurata la terapia insulinica: si osserva una completa reversibilità delle anomalie lipoproteiche, con un profilo lipidico che, a seguito dell'attivazione della LPL da parte dell'insulina, si modifica in senso antiaterogeno.

DIABETE DI TIPO 2

La dislipidemia secondaria al Diabete di Tipo 2 ricopre un ruolo di primaria importanza nel determinismo delle complicanze aterosclerotiche in questa malattia. È noto, infatti, come i diabetici presentino un eccesso di rischio di morte coronarica rispetto alla popolazione non diabetica. Tale aumentata mortalità per le complicanze dell'aterosclerosi non è del tutto spiegata dall'analisi dei fattori di rischio classici; la dislipidemia secondaria del diabetico potrebbe essere uno dei fattori determinanti. Le alterazioni lipidiche e lipoproteiche caratteristiche del Diabete di Tipo 2 sono rappresentate da un'ipertrigliceridemia con ridotti livelli di HDL-colesterolo; il colesterolo totale e LDL può essere normale o aumentato con LDL arricchite in trigliceridi. Il principale fattore responsabile della dislipidemia è rappresentato dall'insulino-resistenza. Nel tessuto adiposo si assiste ad un'aumentata produzione di acidi grassi liberi che a livello epatico stimolano un'aumentata sintesi di VLDL; tali lipoproteine non possono essere catabolizzate in circolo per la coesistenza di bassi livelli di lipoproteinlipasi. Quest'ultimo meccanismo, così come nel Diabete di Tipo 1 è alla base dei bassi livelli di HDL; tali

lipoproteine, che nel Diabete di Tipo 2, sono arricchite di trigliceridi, vengono anche rimosse dal circolo più velocemente. L'insulino-resistenza inoltre, è responsabile dell'aumentata risposta lipemica dopo un pasto grasso; nei pazienti diabetici, infatti, l'insulina non è in grado di sopprimere la produzione di VLDL come avviene durante la fase postprandiale nei soggetti non diabetici. Le LDL nel Diabete di Tipo 2 sono arricchite di trigliceridi e questo determina il cosiddetto profilo lipoproteico aterogeno, caratterizzato dall'associazione di ipertrigliceridemia con aumentati livelli di Apoproteina B, ridotti livelli di HDL colesterolo e presenza di LDL piccole e dense. Tale profilo contribuisce all'aumentato rischio cardiovascolare dei pazienti diabetici. Le LDL possono inoltre essere glicosilate e questo le rende più difficilmente eliminabili dal circolo attraverso la fisiologica via del loro recettore e le espone ad una maggiore captazione da parte dei monociti-macrofagi. Al contrario del Diabete di Tipo 1, dove lo stretto controllo glico-metabolico si dimostra in grado di normalizzare l'assetto lipidico, nel Diabete di Tipo 2 i risultati sono più scoraggianti e spesso, nonostante il raggiungimento del compenso, i valori dei trigliceridi permangono elevati e l'HDL tende ad aumentare ma

in misura molto modesta. Ciò è dovuto al fatto che le alterazioni lipoproteiche sono legate anche e soprattutto alla condizione di insulino-resistenza che permane dopo il controllo glicemico. Da tale punto di vista, maggiori benefici possono avere le norme igienico-dietetiche (aumento dell'attività fisica, riduzione del peso corporeo etc.) che si sono dimostrate in grado di agire sulla sensibilità periferica all'insulina.

MALATTIE RENALI

Le malattie renali rappresentano una causa frequente di Dislipidemia Secondaria. Tutte le forme sono gravate da alterazioni della concentrazione di lipoproteine plasmatiche, anche se il fenotipo ed i meccanismi patogenetici variano notevolmente in relazione alla patologia di base.

INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

L'Insufficienza Renale Cronica si associa frequentemente ad alterazioni del metabolismo lipoproteico. La dislipidemia più frequentemente rappresentata nell'uremia è l'ipertrigliceridemia con una prevalenza che varia dal 20% al 70% a seconda delle casistiche. L'in-

cremento dei trigliceridi è soprattutto a carico delle VLDL che spesso sono anche arricchite in colesterolo. I livelli di HDL-C sono sempre sensibilmente ridotti. La causa principale di queste alterazioni del profilo lipoapoproteico sembra essere un'alterazione della rimozione delle particelle ricche in trigliceridi dal torrente ematico. In effetti nel paziente uremico è evidenziabile una marcata riduzione dell'attività lipolitica, probabilmente attraverso l'inibizione della lipoproteinlipasi da parte delle VLDL, alterate strutturalmente per una prevalenza dell'inibitore (apo CIII) sull'attivatore (apo CII). I ridotti livelli di HDL sarebbero anch'essi secondari alla ridotta attività lipoproteinlipasica. Anche i livelli di una lipasi presente a livello epatico (Lipasi Epatica, HL) sono ridotti e sono responsabili dell'accumulo di residui metabolici delle lipoproteine ricche in trigliceridi (Remnants), altamente aterogeni. Inoltre una condizione di iperinsulinemia, che si associa all'insufficienza renale cronica, potrebbe essere responsabile di una maggiore produzione epatica di lipoproteine ricche in trigliceridi. Un ruolo nella patogenesi dell'ipertrigliceridemia uremica è attribuibile anche al tipo di trattamento cui vengono sottoposti tali pazienti. La dieta ricca in lipidi e glicidi per colmare la

restrizione proteica e le terapie farmacologiche praticate (diuretici, beta-bloccanti etc.) sono fattori importanti da tenere in considerazione. Anche il trattamento dialitico può avere degli effetti negativi. L'emodialisi determina delle variazioni acute del profilo lipoproteico, con una riduzione dei livelli di trigliceridi ed un incremento dei valori di HDL-C. Tali variazioni possono essere giustificate dallo stimolo dell'attività lipolitica promosso dall'infusione di eparina durante la seduta emodialitica. Di contro l'eparinizzazione cronica potrebbe determinare una deplezione tissutale degli enzimi lipolitici. Nei pazienti sottoposti a dialisi peritoneale, accanto all'ipertrigliceridemia "uremica", si evidenzia un aumento del colesterolo totale e LDL-C determinato da un'aumentata sintesi epatica di lipoproteine, legato all'afflusso di sostanze (acetato, glucosio) utilizzate nei fluidi di dialisi.

SINDROME NEFROSICA

Fra i disturbi metabolici che si associano alla Sindrome Nefrosica, un elemento caratteristico è rappresentato dalla dislipidemia. Anche con funzionalità renale conservata si possono osservare, infatti, importanti alterazioni del metabolismo lipidico. L'ipercolesterolemia e

l'ipertrigliceridemia rappresentano le alterazioni fondamentali, associate ad un incremento di VLDL, LDL ed apoB mentre i livelli di HDL-C ed apoA1 rimangono sostanzialmente invariati. Ciò è dovuto ad un'incrementata sintesi epatica di VLDL, verosimilmente indotta dalla ipoalbuminemia e dalla conseguente iponchia plasmatica, che rappresenterebbe lo stimolo, attraverso un meccanismo non ben identificato, per l'aumentata sintesi epatica di lipoproteine.

TRAPIANTO RENALE

Quando i pazienti con insufficienza renale cronica vengono sottoposti a trapianto, i livelli di trigliceridi si normalizzano, ed è possibile dimostrare una corrispondente normalizzazione delle attività lipolitiche (LPL ed HL). Nei portatori di Trapianto Renale tuttavia si manifesta in breve tempo un aumento di colesterolo totale, LDL-C e HDL-C, e l'ipercolesterolemia rappresenta la principale alterazione del profilo lipidico di questi pazienti.

Tale fenomeno permane indefinitamente e coinvolge un numero via via crescente di pazienti con il crescere "dell'età di trapianto". I livelli di HDL-C, molto bassi nel paziente uremico, dopo il trapianto sono normali o addirittura al-

ti. L'analisi delle sottofrazioni delle HDL hanno mostrato dati contrastanti. Infatti, alcuni autori sono stati in grado di dimostrare un aumento a carico di una delle frazioni delle HDL inversamente correlata al rischio cardiovascolare, mentre altri un aumento di una sottofrazione non protettiva, per cui si determinerebbe un aumento del rischio cardiovascolare. Sembra che tale quadro sia attribuibile alla terapia steroidea ed immuno-modulatrice cui questi pazienti sono sottoposti. La terapia immunosoppressiva gioca un ruolo di fondamentale importanza nel periodo post-trapianto. Il trattamento corticosteroidico è noto per le interferenze sul metabolismo lipidico. Nel trattamento a breve termine aumenta i livelli di colesterolo, VLDL-colesterolo, e HDL-colesterolo attraverso l'attivazione della sintesi epatica e della LCAT ed inoltre attraverso un potenziamento dell'azione insulinica sulle cellule epatiche e l'inibizione dell'azione lipolitica. La prolungata somministrazione di corticosteroidi aumenterebbe i livelli di TG e LDL-colesterolo associati ad una riduzione delle sottofrazioni protettive delle HDL. Gli effetti della ciclosporina sul metabolismo lipidico sono meno chiari, anche perché viene somministrata in associazione con gli steroidi. Tuttavia è opinione generale che la marcata

lipofilia della ciclosporina possa influenzare i livelli di LDL, HDL e apolipoproteine. Il trattamento della dislipidemia del soggetto trapiantato deve avere due obiettivi principali: correttivo, nei soggetti con dislipidemia ben definita, e preventivo nei pazienti normolipemici, vista l'alta probabilità di sviluppare la dislipidemia in breve tempo.

La correzione delle abitudini alimentari potrebbe rappresentare un approccio valido e dovrebbe prevedere un elevato apporto di carboidrati complessi, acidi grassi monoinsaturi e fibre alimentari associato alla riduzione degli acidi grassi saturi e del colesterolo (dieta mediterranea). Il trattamento ipolipemizzante deve essere riservato a pazienti selezionati dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

MALATTIE EPATICHE

Anche se l'insufficienza epatica è una condizione tipicamente legata ad una riduzione delle lipoproteine plasmatiche espressione della globale diminuita capacità protido-sintetica dell'organo, alcune patologie epatiche sono in grado di determinare dislipidemie con differenti fenotipi.

COLESTASI

L'aumento della colesterolemia cui si assiste nelle patologie colestatiche (cirrosi biliare primitiva ed ittero ostruttivo) si verifica sempre in un fegato che continua ad avere una conservata funzione epato-cellulare. Responsabile degli aumentati livelli di colesterolo plasmatico è l'abnorme aumento in circolo di una lipoproteina che, pur avendo una densità sovrapponibile alla LDL normale, ne differisce per la struttura e composizione. Tale lipoproteina, denominata Lp-X, ha una forma lamellare ed è costituita essenzialmente da colesterolo libero e fosfolipidi, prevalentemente lecitina; la parte proteica di tale lipoproteina è formata da albumina ed apoproteine C. Gli elementi quindi che rendono la Lp-X differente dalla LDL sono la completa assenza di apoproteine B ed E e l'assenza di colesterolo esterificato. La Lp-X si forma in tutte le condizioni in cui la bile refluisce per così dire nel plasma: il colesterolo libero e i fosfolipidi, che sono i principali lipidi biliari, una volta raggiunto l'ambiente plasmatico, dopo aver attraversato in senso retrogrado il polo biliare degli epatociti, si organizzano sotto forma di lamelle e dall'ambiente plasmatico acquisiscono le altre componenti proteiche (albumina ed apo

C). L'elevato contenuto di colesterolo di tali particelle è stato spiegato con la capacità che hanno i fosfolipidi refluiti nel plasma di attirare colesterolo libero dalle membrane cellulari.

EPATOMI

Nel 25% dei pazienti portatori di epatomi è stata descritta un'ipercolesterolemia. La patogenesi dell'aumento del colesterolo plasmatico in questi soggetti può essere riferita alla colestasi, quando presente. Tuttavia in molti casi il meccanismo rimane non chiarito proprio per l'assenza di colestasi.

PORFIRIA EPATICA

Un'elevata percentuale di pazienti con porfiria acuta intermittente presenta un'ipercolesterolemia con aumentati livelli di LDL, le cui cause sono sconosciute.

ALCOOL

Il fegato riveste un ruolo di primo piano nel metabolismo dell'alcool. La Dislipidemia Secondaria prevalente tra i bevitori è un'ipertrigliceridemia con aumento delle VLDL; talvolta in occasione di assunzione di forti dosi di alcool si

può sviluppare una ipertrigliceridemia severa con presenza di chilomicroni. La patologia epatica che si associa all'ipertrigliceridemia alcool-indotta va dalla semplice steatosi epatica al quadro più grave e raro della Sindrome di Zieve, caratterizzata da una dislipidemia severa con ittero, anemia emolitica ed insufficienza epatica. Il fegato è la sede principale di metabolizzazione dell'alcool. Tuttavia tale processo enzimatico viene facilmente saturato e inoltre in presenza di etanolo l'ossidazione degli altri substrati energetici diminuisce fino a dimezzarsi. Questo spiega perché gli acidi grassi liberi (FFA), non potendo essere metabolizzati, diventano substrato per la sintesi di trigliceridi e quindi di VLDL.

Quando poi l'assunzione di etanolo avviene dopo un periodo di digiuno la lipolisi del tessuto adiposo farà giungere al fegato una quantità tale di FFA che produrranno trigliceridi ad una velocità tale da non poter essere dismessi interamente sotto forma di VLDL: l'eccesso rimarrà a livello degli epatociti determinando la steatosi. L'etanolo determina ipertrigliceridemia anche nei soggetti normolipidemicici, non bevitori abituali. Inoltre è in grado di prolungare l'ipertrigliceridemia postprandiale; sul piano pratico, questo richiede che ci si debba

sempre assicurare che il paziente prima del prelievo abbia osservato un digiuno e un'astensione dall'alcool di almeno dodici-quattordici ore. In presenza di una severa ipertrigliceridemia, è sempre necessario escludere l'abitudine all'alcool prima di porre diagnosi di dislipidemia primitiva. È comunque opportuno valutare il grado di danno epatico in presenza di una ipertrigliceridemia: questo perché l'etanolo può essere responsabile di entrambe le condizioni (ipertrigliceridemia e steatosi); è pur vero però che certe ipertrigliceridemie severe primitive anche in assenza di abitudine all'alcool possono determinare un certo grado di steatosi epatica ed alterazioni degli enzimi epatici quali la γ -GT. L'assunzione cronica di etanolo può determinare gradi diversi di ipertrigliceridemia con una risposta individuale variabile; ciò dipende da svariati fattori, tra i quali la capacità individuale di aumentare la rimozione dal circolo dei trigliceridi prodotti in eccesso e la coesistenza di una predisposizione genetica alla dislipidemia. Non va dimenticato il fatto che le gravi ipertrigliceridemie alcool-indotte possono determinare episodi di pancreatite acuta; il 10%, infatti, delle pancreatiti è da attribuire alle severe ipertrigliceridemie.

GLICOGENOSI

Nelle glicogenosi, malattie congenite caratterizzate da difetti enzimatici che determinano l'accumulo di glicogeno a livello epatico, spesso si associa un'ipertrigliceridemia con aumento di VLDL e talvolta di chilomicroni. Il meccanismo patogenetico responsabile è legato ai bassi livelli di insulina, secondari all'ipoglicemia, che rappresenta un sintomo cardine di queste patologie; la lipolisi del tessuto adiposo non è più inibita e l'aumentato afflusso di acidi grassi liberi è responsabile dell'aumentata sintesi di VLDL.

MALATTIE ENDOCRINE

Le patologie tiroidee, ed in special modo l'ipotiroidismo, rappresentano dopo il Diabete Mellito la causa endocrina più frequente di dislipidemia secondaria. Dislipidemie tuttavia sono state descritte in altre patologie endocrine quali l'ipopituitarismo, l'acromegalia e la Sindrome di Cushing.

MALATTIE IPOFISARIE

L'ipertrigliceridemia con aumento delle VLDL rappresenta la dislipidemia

che si associa più frequentemente al panipopituitarismo. Per il coesistere di differenti deficit ormonali è difficile stabilirne con certezza la patogenesi. La prevalenza dell'aumento dei trigliceridi plasmatici e non del colesterolo farebbe escludere un ruolo dominante dell'ipotiroidismo associato. È verosimile che il deficit di GH e il deficit relativo di insulina siano responsabili della diminuita rimozione dal circolo dei trigliceridi. Nell'acromegalia, l'ipertrigliceridemia secondaria che spesso si instaura potrebbe essere legata alla condizione di insulino-resistenza di questi pazienti.

SINDROME DI CUSHING

Le alterazioni lipidiche che si osservano nella Sindrome di Cushing sono sovrapponibili a quelle che si osservano durante la terapia steroidea, con la presenza di una dislipidemia mista, caratterizzata cioè dall'aumento sia di colesterolo totale sia di trigliceridi. I livelli di colesterolo totale, VLDL-colesterolo, e HDL-colesterolo aumentano attraverso l'attivazione della sintesi epatica e della LCAT, mentre il meccanismo responsabile dell'ipertrigliceridemia secondaria sarebbe legato all'instaurarsi di insulino-resistenza e ridotta tolleranza al glucosio; si determinano cioè quelle alterazio-

ni metaboliche già descritte nella dislipidemia associata al Diabete di Tipo 2.

MALATTIE TIROIDEE

L'ipotiroidismo rappresenta una delle cause più studiate di ipercolesterolemia secondaria. L'aumento del colesterolo totale e di LDL-C si può verificare non solo nel quadro clinico conclamato, ma anche nel cosiddetto ipotiroidismo sub-clinico. Molte volte inoltre la comparsa di ipotiroidismo può rendere clinicamente manifesta una dislipidemia di tipo III (malattia da accumulo di remnants), nei soggetti geneticamente predisposti (portatori del genotipo $\epsilon 2/\epsilon 2$). Le classi lipoproteiche alterate in corso di ipotiroidismo sono essenzialmente le LDL e le IDL. Il colesterolo plasmatico è elevato e a volte anche i trigliceridi; l'aumento dei trigliceridi è legato all'arricchimento di questi lipidi nelle IDL. Il meccanismo biochimico compromesso è la rimozione dal circolo delle LDL a causa di una riduzione tissutale del numero di recettori delle LDL. L'aumento delle IDL è da attribuire alla ridotta attività della lipoproteinlipasi e soprattutto della lipasi epatica, presente nell'ipotiroidismo. Il fenotipo dislipidemico dell'ipotiroidismo rende tale quadro simile a quello presente nella dislipidemia

di tipo III. L'ipercolesterolemia nell'ipotiroidismo conclamato viene corretta dal trattamento sostitutivo. Quando i segni dell'ipotiroidismo sono clinicamente evidenti non è difficile associare l'ipercolesterolemia alla patologia tiroidea. Un problema diagnostico si può invece configurare nel caso dell'ipotiroidismo sub-clinico, in cui i segni caratteristici della patologia di base sono ancora sfumati. È buona abitudine davanti a una ipercolesterolemia di difficile inquadramento diagnostico misurare i livelli di ormoni tiroidei e soprattutto di TSH. Questo perché diversi studi hanno dimostrato come la frequenza di scoperta di nuovi casi di ipotiroidismo tra i pazienti ipercolesterolemici è doppia rispetto a quella della popolazione generale. Va ricordato inoltre che i pazienti ipotiroidici ipercolesterolemici che risponderanno alla terapia ormonale sostitutiva con una riduzione dei livelli di colesterolo totale e LDL sono quelli con valori iniziali di TSH superiori a 10mU/L.

Non va inoltre dimenticato come l'ipotiroidismo rappresenti un fattore favorente la comparsa di una dislipidemia di tipo III nei soggetti geneticamente predisposti.

FARMACI

ANTI-IPERTENSIVI

I diuretici tiazidici (clortalidone e idroclorotiazide) determinano un aumento del colesterolo totale e dei trigliceridi, con aumentati livelli sia di LDL che di VLDL; il colesterolo HDL non si modifica. Questi effetti, che sembrano essere più spiccati quando tali farmaci vengono somministrati a soggetti in sovrappeso, donne in post-menopausa, diabetici o vengano associati ai β -bloccanti, sono stati riferiti alla peggiorata tolleranza al glucosio determinata dai diuretici; va ricordato come molto spesso compaia iperuricemia. Tuttavia non si conosce l'esatto meccanismo patogenetico che porta alla dislipidemia.

I β -bloccanti sono in grado di determinare un'ipertrigliceridemia con aumento delle VLDL e riduzione delle HDL. L'aumento dei trigliceridi plasmatici è marcato, in genere del 15-30%, anche se talvolta, specie in soggetti predisposti o già iperlipidemici, si può assistere ad un aumento cospicuo dei trigliceridi a digiuno con una risposta esagerata al pasto. L'azione sui trigliceridi è indipendente dalla cardioselettività del β -bloccante usato, dalla capacità cioè di bloccare solo i recettori β 1 o an-

che i β 2, e sembra piuttosto legata all'attività simpaticomimetica intrinseca di questi farmaci (ISA); i β -bloccanti dotati di ISA influenzano in misura molto ridotta il metabolismo lipidico. Non è del tutto noto il meccanismo responsabile dell'effetto ipertrigliceridemizzante dei β -bloccanti; probabilmente è legato ad una diminuita capacità di rimozione dei trigliceridi dal circolo da parte della lipoproteinlipasi.

TERAPIA IMMUNO-SOPPRESSIVA

La terapia corticosteroidea determina un aumento dei trigliceridi e delle VLDL con riduzione delle HDL in maniera analoga alla Sindrome di Cushing. È diventata attuale, per l'aumentato numero di soggetti portatori di trapianto, l'ipercolesterolemia secondaria all'uso di ciclosporina. Tale farmaco viene usato in monoterapia od associato allo steroide per ottenere l'immuno-soppressione nei trapiantati.

Determina un aumento della colesterolemia con aumento delle LDL secondario ad un effetto tossico cellulare responsabile della riduzione dei recettori di membrana delle LDL; la rimozione dal circolo di tali lipoproteine è quindi ridotta.

STEROIDI SESSUALI

Gli steroidi sessuali somministrati in dosi farmacologiche, influenzano profondamente il profilo lipidico e lipoproteico plasmatico e questo perché già in condizioni fisiologiche svolgono un'azione di regolazione del metabolismo lipidico. La profonda influenza degli steroidi sessuali sui lipidi plasmatici è testimoniata anche dalla presenza di una spesso severa Dislipidemia Secondaria nelle donne in gravidanza, che si risolve spontaneamente dopo la gestazione. Le alterazioni lipidiche determinate dagli steroidi sessuali sono varie e legate al tipo di ormone; sono diventate attuali per l'uso sempre maggiore di tali composti nella contraccezione e nella terapia ormonale sostituitiva della donna in menopausa. Gli estrogeni somministrati per via orale determinano un aumento dei trigliceridi plasmatici e delle VLDL, una riduzione del colesterolo e delle LDL ed un aumento delle HDL. Gli effetti sui trigliceridi sono dovuti all'aumentata produzione epatica di VLDL mentre la capacità di rimozione dei trigliceridi dal circolo rimane inalterata. La diminuzione del colesterolo LDL determinata dagli estrogeni è dovuta all'aumentata attività dei recettori delle LDL che vengono prodotti in maggior

numero per effetto della terapia. L'aumento, peraltro favorevole, delle HDL durante terapia con estrogeni è secondario ad una aumentata produzione della componente proteica principale di tali lipoproteine, l'apoproteina AI. Il tipo di alterazione lipidica determinato dai progestinici è invece legato all'attività androgenica relativa dei vari composti. Sembra comunque che gli effetti dei progestinici tendano a bilanciare quelli degli estrogeni quando somministrati in associazione come avviene nella terapia contraccettiva. I progestinici diminuiscono la produzione di VLDL e quindi di trigliceridi e ne aumentano la loro rimozione dal circolo; i livelli di LDL probabilmente rimangono inalterati. In conclusione sembra che l'uso combinato di estrogeno e progestinico tenda a determinare un profilo lipidico anti-aterogeno.

OBESITÀ

L'alterazione secondaria del metabolismo lipoproteico che più frequentemente si associa all'obesità è rappresentata dall'ipertrigliceridemia con spesso associati bassi livelli di HDL. Il meccanismo patogenetico di tale ipertrigliceridemia secondaria è legato all'insulino-resistenza ed è sostanzial-

mente comune a quello descritto per il Diabete di Tipo 2.

DISGAMMAGLOBULINEMIE

In corso di gammopatia policlonale, ad esempio in pazienti con malattie del connettivo o con linfomi, è possibile, seppur raramente, osservare una iperchilomicronemia con valori di trigliceridi elevatissimi. Il meccanismo responsabile non è del tutto chiaro, ma sembra secondario alla capacità delle gammaglobuline di interferire con l'attività iperlipoproteinlipasica, probabilmente attraverso il legame con l'eparina o con le sostanze eparino simili presenti sull'endotelio capillare. Nei pazienti con gammopatia monoclonale, ad esempio in corso di mieloma, macroglobulinemia o linfomi, è possibile osservare alterazioni delle lipoproteine dovute alla formazione di complessi tra le gammaglobuline aumentate e le lipoproteine, in genere VLDL e LDL.

BIBLIOGRAFIA

- Barbagallo CM, Averna MR, Sparacino V, Galione A, Caputo F, Scafidi V, Amato S, Mancino C, Cefalu AB, Notarbartolo A
Lipoprotein (a) levels in end-stage renal failure and renal transplantation.
Nephron 64, 560-564, 1993.
- Barbagallo CM, Cefalu AB, Gallo S, Rizzo M, Noto D, Cavera G, Rao Camemi A, Marino G, Caldarella R, Notarbartolo A, Averna MR
Effects of Mediterranean diet on lipid levels and cardiovascular risk in renal transplant recipients.
Nephron 82, 199-204, 1999.
- Chait A, Brunzell JD
Acquired hyperlipidemia (secondary dyslipoproteinemias).
Endocrinol Metab Clin North Am 19: 259-278, 1990.
- Chait A, Brunzell JD
Severe hypertriglyceridemia: role of familial and acquired disorders.
Metabolism 32: 209-214, 1983.
- Chait A
Secondary hyperlipidaemia.
J Clin Pathol (Suppl). 5: 68-71, 1973.
- Donahoo WT, Kosmiski LA, Eckel RH
Drugs causing dyslipoproteinemia.
Endocrinol Metab Clin North Am 27: 677-697, 1998.
- Durrington PN
Secondary hyperlipidaemia.
Br Med Bull 46: 1005-1024, 1990.
- Kasiske BL
Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease.
Am J Kidney Dis 32 (Suppl 3): S142-156, 1998.
- Koppers LE, Palumbo PJ
Lipid disturbances in endocrine disorders.
Med Clin North Am 56: 1013-1020, 1972.

Noto D, Barbagallo CM, Cascio AL, Cefalu AB, Cavera G, Caldarella R, Marino G, Travali S, Cutaia I, Maringhini S, Notarbartolo A, Averna M
Lipoprotein(a) levels in relation to albumin concentration in childhood nephrotic syndrome.
Kidney Int 55: 2433-2439, 1999.

Orloff DG, Blazing MA, O'Connor CM
Atherosclerotic disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus: role of abnormal lipids and the place for lipid-altering therapies.
Am Heart J 138: S406-412, 1999.

Prichard SS
Impact of dyslipidemia in end-stage renal disease.
J Am Soc Nephrol 14 (Suppl 4): S315-320, 2003.

Steiner G
Dyslipoproteinemias in diabetes.
Clin Invest Med 18: 282-287, 1995.

Stone NJ
Secondary causes of hyperlipidemia.
Med Clin North Am 78: 117-141, 1994.

Wanner C
Importance of hyperlipidaemia and therapy in renal patients.
Nephrol Dial Transplant 15 (Suppl 5): 92-96, 2000.

PREVENZIONE GLOBALE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE: ABITUDINI DI VITA E ALIMENTAZIONE

A. NOTARBARTOLO, C.M. BARBAGALLO

Dipartimento di Medicina Clinica e Patologie Emergenti
Università degli Studi di Palermo

ABITUDINI DI VITA

Particolari comportamenti ed abitudini possono incidere in maniera significativa sul rischio cardiovascolare individuale: spesso la semplice correzione di tali situazioni modifica in modo sostanziale l'incidenza di malattie coronariche e rappresenta quindi una misura importante nella prevenzione cardiovascolare. In particolare verranno esaminate le informazioni disponibili riguardo al ruolo dell'attività fisica e del fumo di sigaretta come fattori di rischio ed i dati degli studi che dimostrano l'efficacia dell'intervento su tali condizioni, nell'intento di fornire utili elementi valutativi ai medici nella messa in opera di specifiche strategie di intervento e nella gestione dei pazienti a rischio di malattia aterosclerotica.

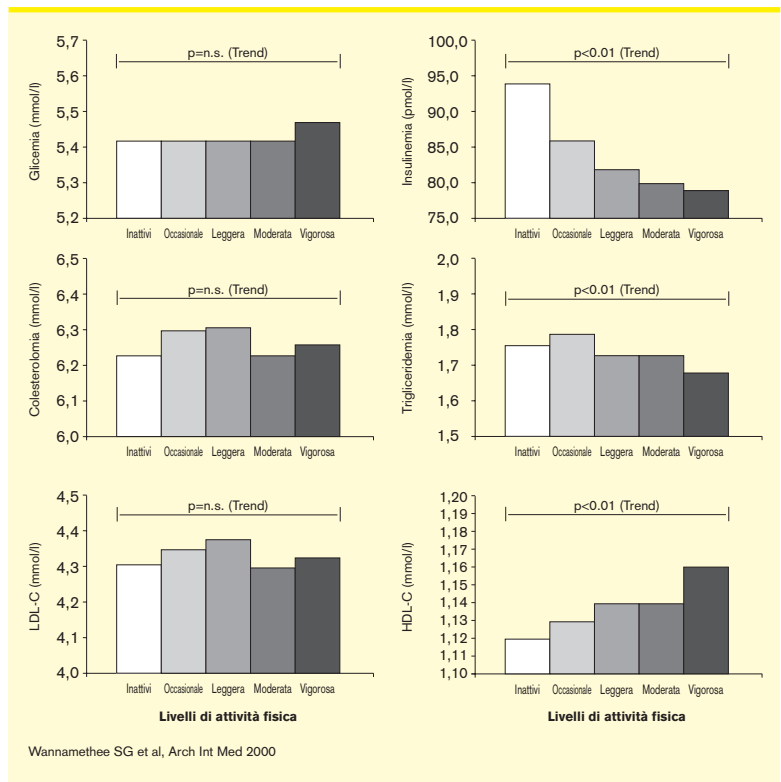
ATTIVITÀ FISICA

Numerosi studi epidemiologici, incluso il Framingham Heart Study ed il MRFIT, hanno dimostrato che l'attività fisica riduce il rischio di malattie cardiovascolari. Esistono dati più recenti che hanno effettuato valutazioni di questo tipo in differenti categorie di soggetti ed in differenti popolazioni con risultati assolutamente univoci, nel senso di una maggiore incidenza di patologie cardiovascolari nei soggetti sedentari. In questo campo comunque è estremamente difficile comparare i diversi studi, per la grande differenza nelle modalità di misurazione dell'attività fisica, ma in linea di massima il rischio relativo dei soggetti inattivi è circa il doppio rispetto a quelli "allenati", come dimostrato da studi meta-analitici. Il beneficio dell'attività fisica nei confronti delle malattie cardiovascolari è ampiamente mantenuto anche nella terza età. Sono state anche dimostrate differenze in considera-

zione del livello di attività fisica e di allenamento individuale, che risulta essere inversamente correlato alla mortalità totale e cardiovascolare. In differenti trials, inoltre, programmi specifici atti ad incrementare il grado di attività fisica hanno prodotto un significativo beneficio in termini di eventi cardiovascolari. Purtroppo, anche in relazione alla difficoltà di comparare efficacemente i differenti studi, i livelli di attività fisica in grado di ridurre il rischio coronarico, in-

dependentemente dagli altri fattori di rischio maggiori, non sono completamente definiti. In ogni caso anche un modesto esercizio (“passeggiare”) produce risultati positivi e questo si mantiene anche quando viene intrapreso in età adulta o avanzata. Ciò dimostrerebbe che non è necessario intraprendere programmi specifici particolari, ma che una leggera attività motoria, alla portata di tutti a prescindere dall’età, dalle condizioni di salute e dalle disponibilità eco-

Figura 1
Influenza dell’attività fisica sul metabolismo glicidico e lipidico in soggetti sani



nomiche, è in grado di ridurre il rischio coronarico. Gli effetti dell'attività fisica si espletano attraverso una positiva modulazione di diversi fattori. L'esercizio ha benefici effetti documentati sulla frequenza cardiaca, la pressione arteriosa, le capacità respiratorie; un maggior consumo calorico riduce il peso corporeo e la massa grassa. Grandi benefici dall'esercizio fisico si ottengono anche nei riguardi del metabolismo glucidico e del profilo lipoproteico (Figura 1). Lo sforzo muscolare causa un effetto acuto sull'utilizzazione periferica del glucosio, che si annulla rapidamente alla fine dell'esercizio; residua però una stabile maggiore sensibilità periferica all'insulina. Nei soggetti che fanno un'attività fisica regolare, ciò determina livelli insulinemici più bassi, migliora la tolleranza al glucosio e contemporaneamente causa un minore afflusso di FFA al fegato, con riduzione della sintesi di VLDL. È però sul metabolismo delle HDL che l'esercizio fisico ha le ripercussioni più rilevanti. I soggetti allenati hanno un incremento notevole dei livelli di questa lipoproteina rispetto ai soggetti sedentari ed effetti acuti sono stati dimostrati da più autori. L'esercizio motorio produce quindi una significativa riduzione della trigliceridemia con un aumento dei livelli di HDL, rendendo il

profilo lipidico meno aterogeno. Inoltre, poiché le HDL sono in genere scarsamente modificate dai farmaci, l'attività fisica rappresenta uno degli strumenti più validi ed efficaci per aumentarne i livelli plasmatici. In realtà si devono distinguere due tipi distinti di attività fisica: esiste infatti uno sforzo di tipo anaerobio, che consiste di movimenti intensi della durata di pochi minuti (es. salto o sollevamento pesi), al termine del quale il soggetto ha contratto un debito di ossigeno. Questo tipo di attività non è in grado di determinare alcuna modificazione positiva del metabolismo ed avrebbe addirittura effetti negativi su alcuni parametri lipidici (HDL-colesterolo), sulla pressione arteriosa, sul diabete e quindi sulle malattie cardiovascolari in genere. Diverso è il discorso riguardante l'attività fisica di tipo aerobio, in cui lo sforzo è più lento e prolungato ed i muscoli lavorano al di sotto delle capacità massime di trasporto di ossigeno. Questo è il tipo di lavoro muscolare che ha effetti benefici ed è quindi quello da consigliare per un'efficace protezione cardiovascolare. È fondamentale sottolineare che tale lavoro fisico non va inteso necessariamente come attività sportiva, ma può essere invece facilmente rappresentato da una serie di abitudini di vita alla portata di

tutti, come il non utilizzare l'ascensore, non utilizzare l'auto per andare al lavoro o negli spostamenti brevi, passeggiare (come incentivo potrebbe essere utile adottare un cane). È quindi importante che tutti i soggetti adulti possano dedicare almeno 30 minuti al giorno ad un'attività fisica di questo tipo, anche se per i soggetti a rischio tutto ciò dovrebbe essere fatto con un supporto medico adeguato.

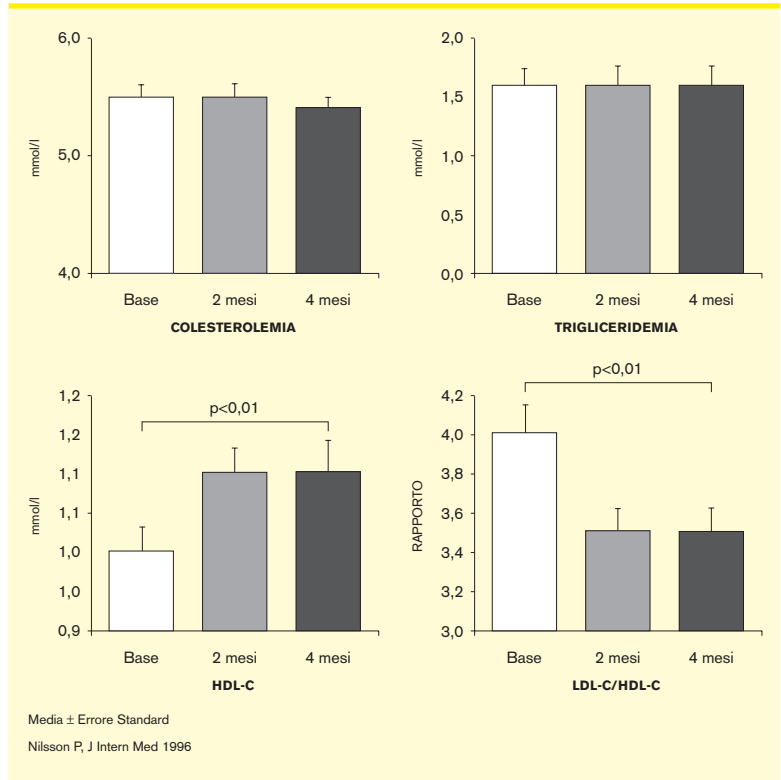
FUMO DI SIGARETTA

Il fumo di sigaretta e le patologie legate al fumo rappresentano un'importante causa di morbosità e mortalità nei paesi occidentali. Per molti anni il fumo è stato associato principalmente con le malattie polmonari, in particolare con il cancro al polmone. In aggiunta è noto però come il fumo di sigaretta abbia anche una posizione di rilievo tra i fattori di rischio cardiovascolari maggiori. Complessivamente l'incremento di rischio per i fumatori sembra essere tra 2 e 6 volte superiore rispetto ai non fumatori. I dati disponibili, anche recenti, mostrano che nelle donne gli effetti deleteri del fumo sembrano essere perfino peggiori rispetto al sesso maschile. Inoltre, tra i fumatori, il rischio è maggiore tra

coloro che aspirano il fumo rispetto a quelli che non lo aspirano. Da una meta-analisi si è poi recentemente extrapolato che anche l'esposizione al fumo passivo aumenta significativamente (dal 20 al 30%) l'incidenza di malattie cardiovascolari. Per le molteplici patologie che si possono mettere in relazione al fumo, anche la mortalità non cardiovascolare è chiaramente superiore nei fumatori rispetto ai non fumatori. Gli effetti del fumo sull'apparato cardiovascolare sono estremamente vasti e polimorfi, ma clinicamente rilevanti sono anche le alterazioni indotte sul profilo lipoproteico, tali da renderlo maggiormente aterogeno. I livelli di HDL-colesterolo sono più bassi nei fumatori ed un incremento significativo si osserva dopo un periodo di astensione del fumo. Migliora significativamente anche il rapporto LDL-C/HDL-C, considerato un indice di rischio cardiovascolare (Figura 2). Un cenno particolare va fatto sulla possibilità che il fumo sia in grado di alterare la funzione endoteliale, così come succede per altri fattori di rischio. Addirittura anche il fumo passivo causa alterazioni acute del tono vascolare. Ciò è addirittura più marcato nei soggetti non fumatori, nei quali è stato dimostrato che 30 minuti di esposizione al fumo passivo determinano una ridu-

Figura 2

Effetti nel tempo dell'abolizione del fumo su lipidi e lipoproteine plasmatiche



zione del flusso coronarico fino a livelli sovrapponibili a quelli dei fumatori. I fumatori sono in definitiva esposti ad un incrementato danno aterosclerotico vascolare e, con esso, ad un maggior rischio di eventi clinici.

In un'ottica di prevenzione cardiovascolare, il punto cruciale è la possibilità, attraverso l'astensione dal fumo, di modularne il rischio; in particolare se e dopo quanto tempo la semplice abolizione del tabagismo è in grado di normalizza-

re il rischio cardiovascolare e la mortalità. In effetti, dati non recenti hanno ampiamente documentato che il rischio di sviluppare un infarto del miocardio si riduce notevolmente dopo alcuni mesi di sospensione del fumo di sigaretta; i maschi fumatori avrebbero un rischio relativo sovrapponibile a quello dei non fumatori tra i 12 e i 24 mesi di sospensione negli uomini, mentre nelle donne i tempi sono leggermente maggiori. Tutto ciò sembra indipendente dal numero di

sigarette fumate, dalla durata del tabagismo o dalla presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare. Riguardo la mortalità totale, l'arco temporale per ottenere un beneficio dall'astensione dal fumo è consistentemente più lungo ed il rischio per gli ex-fumatori diventa sovrapponibile a quello di coloro che non hanno mai fumato in un periodo che si avvicina, ed in alcuni casi supera, il decennio.

In conclusione, interventi sullo stile di vita rappresentano misure preventive generali che andrebbero applicate nella totalità dei soggetti nell'ambito di strategie di prevenzione di "popolazione" in grado di raggiungere obiettivi significativi in termini di morbosità e mortalità, e quindi di migliorare la salute pubblica e di contenere i costi a carico della collettività. Inoltre, le linee guida attuali di prevenzione cardiovascolare individuano nei soggetti ad alto rischio, e cioè coloro che presentano una malattia cardiovascolare preesistente, una iperlipidemia genetica o che siano portatori di un elevato rischio cardiovascolare su base multifattoriale, gli obiettivi ideali del trattamento farmacologico ipolipemizzante. In tutti i pazienti che presentano un rischio globale minore, la rimozione e/o la correzione di condizioni sfavorevoli di ordine ambientale rappresentano nelle

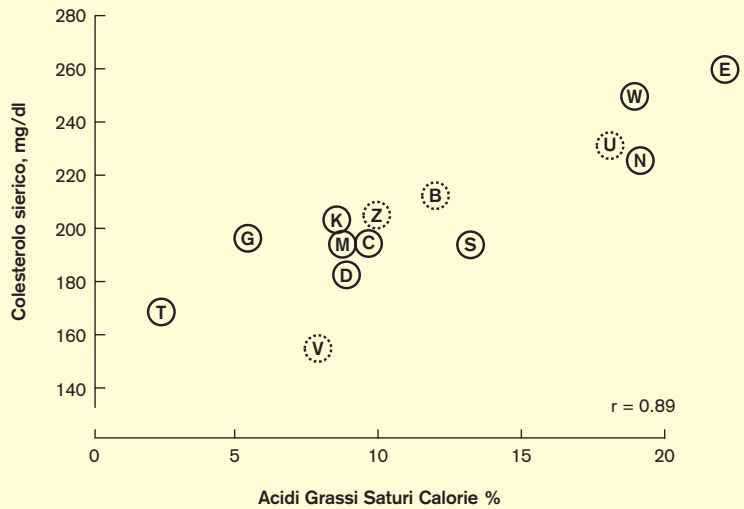
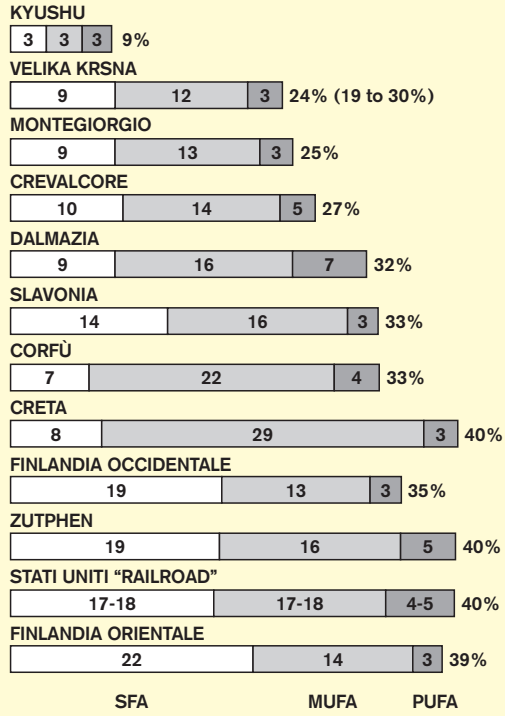
mani del medico strumenti efficaci per ottenere una riduzione complessiva dei fattori di rischio, con un costo per il sistema sanitario estremamente limitato, ma contemporaneamente con una notevole ricaduta clinica e quindi con un rapporto costo/benefico molto favorevole. In particolare l'abolizione stabile e duratura del fumo di sigaretta e l'incremento, anche modesto, dell'attività fisica rappresentano obiettivi terapeutici semplici e alla portata di tutti, ma che sono contemporaneamente in grado di determinare un reale riduzione del rischio cardiovascolare.

ALIMENTAZIONE

Poiché la prevenzione, a parte altre misure igieniche quali l'incremento dell'attività fisica, è fondamentalmente basata su norme alimentari, bisogna prima sapere se esistono dati sufficientemente validi per sostenere il principio che migliorando le abitudini dietetiche si riduce l'ipercolesterolemia e si ha un miglioramento della salute. Ai dati dello studio dei sette paesi di Ancel Keys e coll., poi allargato a 18 paesi di varie parti del mondo, che dimostravano che grassi saturi, introduzione di colesterolo alimentare, colesterolemia (Figura 3) e

Figura 3

Correlazioni tra grassi saturi, introduzione di colesterolo alimentare, colesterolemia e mortalità per coronaropatia



B=Belgrado;
 C=Crevalcore;
 D=Dalmazia;
 E=Finlandia Orientale;
 C=Corfù;
 K=Creta;
 N=Zutphen;
 M=Montegiorgio;
 S=Slavonia;
 U=Stati Uniti "railroad";
 V=Velika Krsna;
 W=Finlandia Occidentale;
 Z=Zrenjanin.

mortalità per coronaropatia erano direttamente correlati, si sono aggiunti alcuni studi che hanno evidenziato che una valida riduzione dell'introduzione di grassi saturi e un aumento del consumo di grassi polinsaturi riducono la mortalità e/o la morbosità per cardiovasculopatie (Oslo Study) ed anche per alcuni tumori maligni.

Alcuni tentativi di migliorare le abitudini alimentari per ridurre la mortalità per malattia coronarica (CHD) fatti in Nord Carelia, Finlandia e a Stanford, California, hanno parzialmente fallito perché la colesterolemia totale (CT) si è poco ridotta a causa della bassa compliance alimentare. In vari studi condotti su gruppi di popolazione Nord-Americana, mentre l'intervento standard riduce il CT del 5-7%, quello con diete a basso contenuto di colesterolo, causa una riduzione del CT tra il 10-12%. Invece gli unici paesi in cui si è constatata una tendenza significativa e costante alla riduzione contemporanea di colesterolemia e mortalità per CHD nel periodo 1970-1990 nella popolazione, sono stati proprio la Finlandia, gli USA, la Nuova Zelanda e l'Australia, in cui si sono realizzate estese campagne alimentari sostenute dal Governo Centrale, contemporaneamente alla lotta contro il fumo e l'ipertensione. La riduzione

sostanziale del fumo e le campagne contro l'ipertensione non hanno invece raggiunto alcun effetto in Irlanda, Scozia ed Inghilterra dove si è trascurato il fattore alimentare.

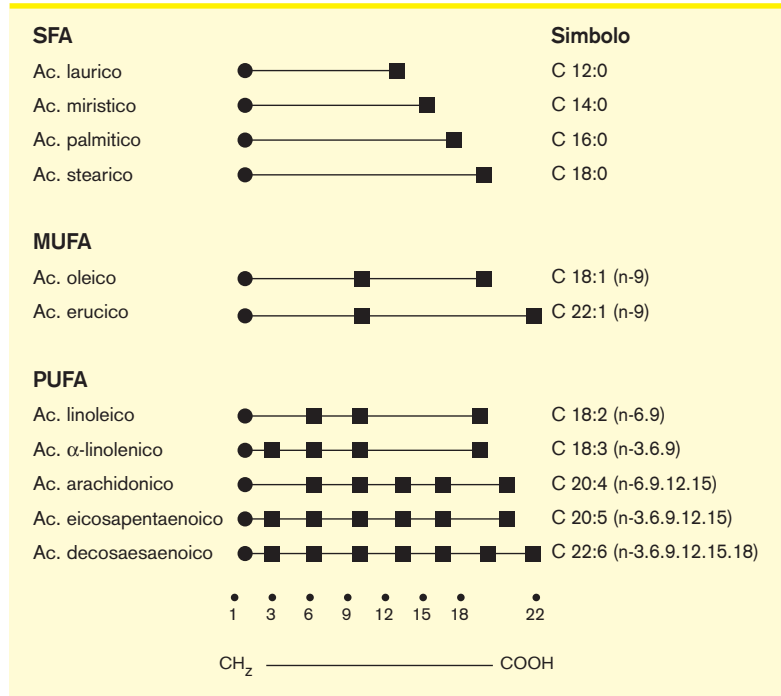
Grassi

I grassi o TG sono costituiti da tre lunghe catene di acidi grassi esterificati con il glicerolo; reazioni biochimiche e tassi lipemici dipendono dal numero e dalla posizione dei doppi legami. I grassi saturi non posseggono doppi legami (ac. laurico, miristico, palmitico e stearico) e cristallizzano facilmente, come avviene per burro, strutto e lardo. I grassi monoinsaturi (ac. oleico - olio d'oliva) hanno un solo doppio legame, i polinsaturi da 2 a 6 doppi legami e vengono denominati dalla posizione del primo doppio legame lungo la catena a partire dal gruppo metilico, n-6 (ac. linoleico ed arachidonico), n-3 (ac. linolenico, ac. eicosapentaenoico - EPA e docosaesaenoico - DHA) (Figura 4). Essi restano liquidi e, se posti a contatto con l'aria si ossidano ed inacidiscono, mentre se posti a contatto con l'idrogeno saturano i doppi legami.

È quanto avviene negli animali ruminanti come la vacca e la pecora, in cui i batteri dello stomaco trasformano erbe e vegetali in acidi grassi saturi.

Figura 4

Acidi grassi (AG) saturi (SFA), monoinsaturi (MUFA) e polinsaturi (PUFA)



Inoltre maiali, vacche e pecore immagazzinano grassi sotto forma di eccesso di calorie di deposito; ciò non succede ad esempio nel pollo e più ancora nel coniglio e negli animali selvatici, ma anche nello struzzo e nel cavallo, che si muovono di più.

Moltissime piante conservano la loro energia sotto forma di amido, come nel frumento, nel granturco e nel riso e quindi i prodotti che ne derivano e cioè pasta, riso, polenta ne hanno in abbondanza. Altre piante invece contengono zuccheri semplici, come la canna da

zucchero e la barbabietola, che per il loro rapido assorbimento intestinale causano iperinsulinismo ed iperTG.

Infine, nelle piante sono contenuti prevalentemente oli insaturi (olivo, girasole, soia, grano), ma in alcune specie, quali ad esempio cocco e palma, ci sono oli più ricchi in acidi grassi saturi.

Se in un regime alimentare in cui il 30-35% delle calorie è costituito dai grassi, si riduce di un terzo la quota di acidi grassi saturi, dopo 30 giorni dalla modificazione dietetica si ha una riduzione della CT intorno al 10-15%; i TG si

riducono nelle iperLP caratterizzate da ipertrigliceridemie e bassi livelli di HDL, restano immutati nelle altre forme, mentre HDL-C tende a ridursi lievemente (intorno al 4-5%).

Gli acidi grassi saturi (SFA) che tendono ad accrescere la colesterolemia, sono palmitico, miristico e laurico; nessun effetto ha lo stearico, di cui è ricco l'olio di cocco, perché nell'organismo viene rapidamente trasformato in ac. oleico.

L'acido oleico (*olio d'oliva*) (MUFA) si comporta diversamente dai polinsaturi (PUFA) (oli di semi, di mais e di girasole), in quanto non abbassa l'HDL-C, non agisce sui TG, ma riduce le LDL, che trasportano il colesterolo, in modo analogo ai polinsaturi. Inoltre l'olio d'oliva, nei confronti degli oli derivati dai semi di piante (mais, girasole, soia ecc.) e delle margarine a contenuto di polinsaturi elevato, contiene delle sostanze interessanti.

Queste sono l' α -tocoferolo, o vitamina E, ed i bioflavonoidi. Nell'olio d'oliva, l' α -tocoferolo ha un rapporto più favorevole con i polinsaturi e li protegge maggiormente dall'ossidazione; pertanto nel nostro organismo si forma una minore quantità di LDL ossidate e ciò rallenta il processo aterogeno. Anche i bioflavo-

noidi, riccamente rappresentati nell'olio d'oliva cui conferiscono il caratteristico colore verde, sono antiossidanti.

È forse questo uno dei motivi per cui nello studio dei sette paesi, in Italia, Grecia (Corfù e Creta), Spagna, paesi mediterranei, si è dimostrata una correlazione inversa, dopo 15 anni, tra consumo di olio d'oliva e mortalità per CHD, malgrado le calorie da grassi totali siano alte (33-40%); tuttavia buona parte del successo di questi stili alimentari è dovuta alla sostituzione degli SFA che sono intorno al 7%, come raccomandato nella dieta più prudente (2° gradino dell'AHA) con i MUFA. Questa abitudine si mantiene in alcune coorti rurali, ad esempio della Sicilia, dove tra gli anni '90-2006 abbiamo documentato un mantenimento dell'alimentazione tradizionale associata a valori di CT bassi e morbosità e/o mortalità cardiovascolare limitata ai soggetti anziani oltre i 65 anni.

Le considerazioni che qui stiamo facendo sono dirette ad un consumatore o ad un medico italiano che apprezza il sapore dell'olio extravergine come condimento e cerchiamo di provare che fa bene.

Ma sicuramente negli USA o nel Nord Europa sono più usati, anche per motivi economici, sia per cucinare che

per condire, gli *oli di semi* (prevalentemente arachide, mais e girasole). Essi contengono in alta quantità, oltre all'ac. oleico, l'ac. linoleico ed altri PUFA, compreso l'ac. linolenico, una bassissima quantità di colesterolo e anche una quantità discreta di fitosteroli (PS).

Sia i MUFA che i PUFA hanno effetto protettivo sulla cardiopatia ischemica (CAD), più accentuato per i PUFA. Questi sono risultati longitudinali provenienti da uno studio condotto su 80082 donne dopo oltre 14 anni di osservazione nel Nurses' Health Study. Altri studi più piccoli hanno confermato questi dati in Europa e in USA; tuttavia molti studiosi americani persistono a consigliare la prevalente sostituzione degli SFA con i PUFA, sulla base di esperimenti condotti sulle scimmie che dimostrano che una dieta con alte quantità di MUFA causa aterosclerosi aortica equivalente a quella prodotta dagli SFA, mentre i PUFA non determinano lesione aterosclerotica. Inoltre, in alcune pubblicazioni ma non in altre, forti quantità di MUFA avrebbero aumentato le lipoproteine aterogene che sono i "remnants" dei chilomicroni.

Tuttavia è chiaro che i dati epidemiologici, clinici prospettici e biochimici (lipoproteine ed efficacia antiossidante) tranquillizzano sull'uso benefico dell'olio

d'oliva nell'alimentazione, specie se integrata con le caratteristiche della dieta mediterranea. Gli SFA aumentano il rischio di CAD ed in particolare gli acidi grassi (AG) "trans", che sono prodotti della idrogenazione dei doppi legami degli AG, usati per la preparazione commerciale di prodotti alimentari fritti o da forno. Negli USA l'assunzione media di AG "trans" era stimata intorno al 2,7%, mentre adesso non deve superare, secondo le LG, l'1%; l'assunzione di AG "trans" che sono contenuti soprattutto nelle margarine dure, ma anche nelle merendine e nei vari prodotti alimentari, deve essere assolutamente ridotta nei bambini e negli adulti, che li consumano alla colazione del mattino e durante gli "spuntini".

Un cenno va fatto all'*olio di soia*, da cui si ottiene una farina ad alto valore nutrizionale che tanta importanza ha nell'alimentazione dei popoli asiatici, ma il cui uso si è diffuso anche in Europa ed in Italia. Non c'è alcuna evidenza che dia benefici nella protezione CV: riduce appena del 4% lo LDL-C quando sostituisce in grosse quantità (circa 50 g) le proteine dei formaggi o quelle animali e non vi è nemmeno evidenza che gli isoflavoni di cui è ricco l'olio di soia abbiano alcun effetto sulle lipoproteine circo-

lanti. Inoltre, i risultati degli studi sui vantaggi vasomotori dell'olio di soia e degli isoflavoni sono contrastanti, per cui non se ne consiglia l'uso come supplemento ai cibi e sotto forma di pillole. Di contro i prodotti della soia come il latte, il burro di soia, i gelati, il tofu, gli hamburgers, alcune noci e similari, sostituendo le proteine animali e riducendo dunque l'introito di colesterolo e SFA, possono conferire benefici alla salute CV; è intuitivo che alcuni di questi prodotti alimentari hanno bisogno di un adatto condimento per rendere palatabile il cibo a base di soia.

Pesce

I pesci contengono in abbondanza acidi n-3 polinsaturi, cioè l'acido eicosapentaenoico (EPA) e l'acido docosaesaenoico (DHA), derivati del plancton; i pesci provenienti dai mari freddi sono particolarmente ricchi di questi n-3 che funzionerebbero come anticongelanti. Nella tabella 1 è indicato il contenuto in grammi di n-3 dei più comuni pesci per 100 grammi di sostanza edibile. Si può notare facilmente che un'alimentazione a base di pesce azzurro (tonno, aringhe, sarde) o di salmone offre al consumatore da uno a due grammi al giorno di acidi n-3 polinsaturi; invece il consumo di pesce bianco

pregiato dovrebbe essere intorno ai 500 grammi al giorno per mantenere nel sangue valori di un grammo di n-3 polinsaturi.

EPA e DHA esercitano sull'organismo un duplice effetto: da un canto funzionano come anti-infiammatori, anti-aggreganti e protettori della parete arteriosa, tramite la ridotta produzione di leucotrieni e TXA2 (produzione di leucotrieni della serie 5 inattivi, anziché della serie 4 e prostaglandine della serie 3 che invece sono attive, anziché della serie 2), dall'altro modificano i livelli lipoproteici circolanti. Se vengono aggiunti ad un'alimentazione standard occidentale sotto forma di olio di pesce (olio di fegato di merluzzo), si nota una riduzione della sintesi epatica di VLDL e un modesto incremento delle LDL ma anche delle HDL; se invece vengono dati in parziale sostituzione di carni e formaggi, oltre al tipico effetto ipoTG, causano una riduzione modesta di LDL e HDL.

L'interesse verso gli oli di pesce nacque dall'osservazione della bassissima mortalità per CHD nei giapponesi e negli abitanti della Groenlandia, gli esquimesi, che si cibano prevalentemente di pesce. Tuttavia le situazioni sono profondamente differenti, poiché gli Esquimesi introducono circa 5 gram-

Tabella 1

Contenuto in grammi di PUFA n-3 (EPA + DHA) dei più comuni pesci per cento grammi di sostanza edibile

	Contenuto (in g) di EPA+DHA per 100 g di pesce edibile	Quantità di pesce (in g) necessario per ottenere 1g di EPA-DHA
Tonno fresco	0,28 – 1,51	66 – 357
Salmone atlantico	1,28 – 2,15	42,5 – 70,9
Sgombro	0,4 – 1,85	54 – 250
Aringa atlantica	2,01	50
Trota	1,15	87
Sardine	0,47 – 1,18	50 – 87
Tonno in scatola	0,31	323
Merluzzo	0,28	357
Eglefino	0,24	417
Pesce gatto	0,18	556
Sogliola	0,49	204
Ostrica	0,44	227
Gambero	0,32	313
Pettine	0,20	500

EPA = ac. eicosapentaenoico; DHA = ac. docosaesaenoico.
 Il contenuto in n-3 varia in base alla stagione (calda, fredda), modalità di conservazione (fresco o surgelato), metodi di cottura, e se pescati nel nostro mare. Molti pesci bianchi (sarago, triglia, orata, spigola, cefalo ecc.) contengono n-3 in media fra il merluzzo e la sogliola.

mi al giorno di n-3 provenienti da mari freddi ed i Giapponesi un grammo al giorno provenienti da mari caldi; entrambi hanno bassi livelli di lipoproteine circolanti perché seguono un'alimentazione povera di SFA, ed entrambi hanno valori medi di pressione arteriosa più alti di altre popolazioni, probabilmente per l'aumentata introduzione di sale con i cibi, e una maggiore incidenza di cerebrovasculopatie acute, che negli Esquimesi si verificano in più giovane età e

sono di tipo emorragico.

Molti elementi a favore del mantenimento dei livelli di PUFA n-3 sugli standard alimentari consigliati derivano dagli effetti benefici che hanno nella riduzione della morte CV, in particolare improvvisa, per il documentato effetto antiaritmico. Soprattutto lo studio DART, che è stato condotto in modo prospettico per oltre 4 anni randomizzando i pazienti tra mangiatori di pesce grasso (del tipo pesce dei mari freddi) e

pazienti che non introducevano pesce con l'alimentazione, ha dimostrato che i PUFA n-3 hanno effetto di protezione sugli eventi fatali di CAD.

Dato simile, ma che ha utilizzato un modello misto di intervento nutrizionale di tipo spiccatamente mediterraneo, è rappresentato dal Lyon Heart Study. In questo trial, un gruppo di soggetti infartuati è stato addestrato a seguire un'alimentazione ricca in pane, cereali, frutta, vegetali freschi e pesce e povera in dolci e cibi di origine animale; il burro veniva sostituito da margarina ricca in acido oleico ed α -linolenico, mentre i grassi dei condimenti erano esclusivamente oli vegetali oppure olio di oliva.

Come controlli sono stati considerati soggetti ugualmente infartuati ma a cui veniva suggerito di seguire un'alimentazione basata sul primo "gradino" consigliato dall'AHA, che rappresenta un modello nutrizionale considerato standard in tutte le linee guida internazionali.

Nonostante una sostanziale uguaglianza di fattori di rischio e di terapie concomitanti (l'utilizzazione di farmaci ipolipemizzanti era addirittura leggermente maggiore nel gruppo controllo) tra i due gruppi, i pazienti nel gruppo sperimentale hanno mostrato una mar-

cata riduzione dei principali "end-point", come infarto del miocardio, morte coronarica, mortalità totale ed eventi cardiovascolari maggiori (con una riduzione del rischio relativo tra il 47% ed il 72%).

Questo studio conferma in maniera determinante che l'intervento nutrizionale, qualitativamente adeguato, rappresenta un cardine in tutte le strategie preventive e va effettuato in maniera estensiva a prescindere dagli effetti sul profilo lipidico e sulla colesterolemia; tuttavia la sostanza che era correlata in modo indipendente alla riduzione di eventi era l'ac. α -linolenico che è contenuto in gran parte negli oli di semi e in parte nell'olio d'oliva.

In conclusione, sembrerebbe che un'alimentazione con 100 grammi di pesce al giorno, dando preferenza al pesce azzurro in sostituzione della carne rossa o dei derivati del latte, sarebbe ideale per migliorare la coagulazione del sangue e i livelli di LP circolanti; essa purtroppo non è compatibile con i gusti e le esigenze della popolazione italiana, ma è proponibile anche parzialmente dato che i pesci surgelati conservano intatto il contenuto in n-3 polinsaturi, e così le carni di pesce inscatolate. È opportuno però fare attenzione ai metodi per cucinare i pesci che prevedono sia nella ristorazione che, purtroppo, nelle

famiglie l'aggiunta di salse a base di crema o la frittura, che va condotta usando olio, preferibilmente d'oliva che è monoinsaturo e genera meno AG "trans", e detergendo il pesce dopo la frittura con carta assorbente.

Inoltre rimuovendo la pelle ed il grasso di superficie si riduce l'effetto degli AG "trans", e dei contaminanti (mercurio, bifenoli policlorinati) che purtroppo sono presenti nei nostri mari.

Fibre

Le fibre si dividono in solubili (pectine e guar presenti nei legumi, avena, mais, frutta) e insolubili (cellulosa, emicellulosa e lignina) presenti nei vegetali, tipo verdure, buccia della frutta e nelle farine. Nella tabella 2 è riportato il contenuto in fibre di alcuni alimenti, che sono estremamente comuni nella nostra alimentazione; quelli a più basso contenuto di fibre sono proprio il pane preparato da farina tipo 00, la pasta, il

Tabella 2

Contenuto in fibre di alcuni alimenti (g di sostanza edibile)

Alimento	Fibre (g/100 g)
Pane bianco	0,1
Riso	0,2
Pasta	0,3
Patate	0,5
Mele (I)	1,0
Pasta e pane* integrale	1,7
Cavolfiori	1,7
Legumi freschi (media)	2,0
Peperoni	2,0
Melanzane	1,5
Verdure e ortaggi (media)	1,0
Carciofi	1,4
Fichi secchi (II)	4,8
Legumi secchi (media)	5,0
Farina di mais	1,4
Farina d'avena	6,0

(I) 11% dei carboidrati è fruttosio
 (II) 58% dei carboidrati è fruttosio
 * L'aggiunta di crusca (fibre insolubile) durante la preparazione può incrementare il contenuto in fibre.

riso raffinato, le patate, mentre ad alto contenuto di fibre sono alcuni ortaggi ed i legumi secchi.

La funzione della fibra è quella di formare, tramite le loro pectine, un gel nell'intestino che rallenta l'assorbimento di colesterolo e zuccheri semplici ed accelera il transito, aumentando l'eliminazione di colesterolo con gli acidi biliari. Le fibre pertanto sono indicate nei soggetti con ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia e nelle forme miste di iperlipemia. Il fabbisogno giornaliero ottimale di fibre nell'adulto dovrebbe essere di 30 grammi: questa è una quantità che si può raggiungere con un menù che contempla l'introduzione giornaliera di pane e pasta integrale o riso, legumi, insalate, verdure e frutta e che è di difficile attuazione anche nel nostro paese; una misura sufficiente sarebbe quella di 15-20 g/die di fibre. Le fibre, quando vengono aggiunte in dosi di circa 40-50 g a diete di tipo occidentale, causano una riduzione intorno al 6-19% dei VLDL-TG, intorno al 20% di LDL-C e del 5% dell'HDL-C; ma questo dipende anche dalle scelte alimentari, poiché molti cibi contenenti fibre hanno anche un elevato contenuto di carboidrati; in questo caso le VLDL tendono ad aumentare lievemente e così i TG circolanti, mentre le HDL ten-

dono a ridursi del 5%.

A tale proposito è necessario introdurre il concetto di "Indice Glicemico". Gli alimenti che contengono amido, zuccheri complessi e semplici, vengono assorbiti appena introdotti; la velocità di assorbimento è massima per gli zuccheri semplici contenuti anche nei dolci e per gli amidi raffinati, con rapido aumento della glicemia e dell'insulinemia. Ciò stimola l'appetito e aumenta la sintesi di AG liberi e quindi la formazione di VLDL-TG. La velocità di assorbimento è maggiore per i cibi che contengono poche fibre e, naturalmente, una più alta quantità di glucosio e di saccarosio (Tabella 3). La variabilità dell'I.G. dipende da molti fattori (tipo e durata della cottura, pasta o riso al dente o scotti), condimenti (la pasta al pomodoro semplice o con melanzane e zucchine ha un IG più basso, mentre se vi si aggiunge il pesto alla genovese o creme, panna e pesce per amalgamarla l'IG aumenta); lo stesso vale per il riso. Se il gelato è fatto direttamente dalla spremitura della frutta ha un IG più basso di quelli (molto più usati) con aggiunta di derivati del latte. I corn-flakes hanno un'IG molto più basso di quelli arricchiti (USA) che si trovano nei supermercati.

Nella scelta di una dieta per qualsiasi soggetto è pertanto importante

Tabella 3

Indice glicemico (I.G.) dei principali alimenti e bevande; molti di essi hanno una variabilità notevole di I.G., la cui cause sono spiegate nel testo

Alimenti ad alto I.G.		Alimenti a basso I.G.	
	I.G.		I.G.
Glucosio	100	Maccheroni	47
Datteri	103 ± 21	All-Bran	42
Cracker	52-98	Arancia	31-51
Banana	70	Carote	7 ± 16
Gatorade	78 ± 13	Ciliegie	22
Gelato (1)	57 – 80	Fagioli	30
Corn flakes (2)	91	Latte soia	32
Fanta	68 ± 6	Latte intero	27
Biscotti (3)	64	Latte scremato	32
Croissant	63	Mela	28 – 44
Coca-cola	58	Pera	38
Ananas	59 ± 8	Pesca	28 – 56
Albicocca	57 – 64	Prugna	39
Kiwi	53	Succhi di frutta	40 – 50
Manzo	51	Yogurt bianco	14 – 45
Muffin	44 – 102	Fruttosio	19
Pane (5)	53 – 110		
Patate (6)	56 – 101		
Pizza (al formaggio)	80		
Popcorn	72		
Saccarosio	68		
Spaghetti	57		
Riso bianco	48 – 112		
Uva	46 - 59		

(1) Vaniglia e cioccolato, Italia; (2) USA; (3) Oro-Saiwa, Italia; (4) Cereali ad alto contenuto di fibre; (5) I.G. più basso se è integrale o di segale; (6) I.G. più alto se al forno o fritte (surgelate).

stabilire il problema metabolico presente: in soggetti obesi, con sindrome metabolica o addirittura diabetici, bisognerà ridurre l'introduzione di alimenti contenenti cereali ad alto indice glicemico e aumentare l'introduzione giornaliera di fibre. La scelta dovrà essere preferenziale per vegetali in particolare quelli colorati che contengono antiossidanti come il licopene del pomodoro, moderate quantità di frutta, legumi, cereali integrali, ma sempre in modiche quantità e, per i grassi, pesce, pollame, selvaggina e carne magra. Bisogna limitare il consumo di bevande e di cibi con aggiunta di zuccheri (saccarosio, sciroppi con alto contenuto in fruttosio). Anche la quantità di acidi grassi saturi deve essere ridotta nel paziente con Sindrome Metabolica (SM) e Diabete di tipo 2 (DM2), perché aumentano l'insulino-resistenza; possono essere sostituiti da un equivalente calorico in MUFA (olio d'oliva) o PUFA. D'altronde le diete ricche in carboidrati aumentano i livelli di VLDL-TG a digiuno, la glicemia e l'insulinemia, mentre ciò non avviene se il contenuto in fibre è elevato. Pertanto l'alimentazione del soggetto con SM e/o DM2 può essere quella indicata precedentemente come dieta prudente dell'AHA, che è equilibrata, facendo attenzione che contenga un suf-

ficiente numero di alimenti ricchi in fibre e riducendo la quantità di cibi con alto indice glicemico. Tale effetto nei popoli mediterranei, che hanno una bassa mortalità per CHD, è attenuato dall'uso per il condimento delle vivande di olio, soprattutto di oliva, e dal consumo di pesce. In conclusione una dieta equilibrata sarà costituita per il 50% da idrati di carbonio, con prevalenza assoluta di quelli complessi, per il 30-35% da grassi (nelle proporzioni di 15% monoinsaturi, 10% saturi e 10% polinsaturi) e per il 15% da proteine. Se il soggetto però è a RCV elevato o ha avuto episodi di CAD, ictus o disturbi circolatori periferico, è ipercolesterolemico, gli SFA dovranno essere ridotti a meno del 7%, incrementando la quota parte di PUFA.

Nell'appendice sono indicate scelte alimentari intorno alle 2000 calorie al giorno che possono essere tranquillamente adottate da un soggetto adulto dislipidemico che svolge un'attività fisica di grado medio. Per attività fisica di grado medio si intende o un lavoro manuale, oppure misto manuale e d'ufficio, o ancora sedentario ma accompagnato dall'abitudine a fare costantemente attività fisica per sport o per hobby. In caso di sovrappeso bisognerà

solo ridurre di circa un terzo, in modo bilanciato, la quantità totale di alimenti ed incrementare l'attività fisica o adottare la dieta indicata in appendice.

Naturalmente se si tratta di bambini in via di crescita, o di adulti che svolgono attività lavorativa pesante o di atleti, le calorie totali dovranno essere maggiori; ci si regolerà fondamentalmente sul peso corporeo e, se c'è familiarità per malattie metaboliche, sulla scorta degli esami di laboratorio.

Alcool

I messaggi che arrivano dai media, dai dietologi e persino dai medici, riguardanti consumo di alcool e mortalità da MCV sono nettamente contrastanti. Ci sembra dunque opportuno citare le evidenze che provengono dalla letteratura, in modo da stabilire dei punti fermi riguardanti i rapporti tra alcool e RCV nella popolazione in generale e poi cercare di stabilire alcune regole per particolari gruppi di soggetti a rischio.

Anzitutto studi osservazionali epidemiologici condotti in paesi di tutto il mondo, ad esclusione dell'Asia, e con una modalità simile a quella utilizzata nel Seven Countries da A. Keys, hanno dimostrato che esiste una correlazione inversa, con un coefficiente elevato ($r = 0,58$), tra litri di vino/persona/anno in-

trodotti e mortalità per CAD. Ai due estremi si situano Italia, Svizzera e Francia, con un consumo pro-capite giornaliero di 50-60 g di vino/persona/anno ed una mortalità media annua per CAD di 200 casi, in confronto ad USA, Canada, Australia, Nuova Zelanda e Nord Europa dove c'è un consumo di 10-30 g di vino al giorno per persona ed una mortalità variabile tra 500-800 casi per anno.

È abbastanza logico che altre componenti dell'alimentazione giochino un loro ruolo, ma il dato, ottenuto su grosse coorti di popolazione, ha un valore indiscutibile. Dal punto di vista delle lipoproteine, il principale effetto benefico dell'alcool è quello di aumentare le HDL, soprattutto attraverso un aumento della sintesi di Apo AI, l'apoproteina che è il principale veicolo dell'HDL-C. Studi accurati di fisiopatologia hanno stabilito che "in media" 1 g di etanolo aumenta lo HDL-C plasmatico di 0,133 mg/dl (cioè 30 g al giorno assunti continuamente aumentano lo HDL-C di 4 mg/dl e l'Apo AI di 9 mg/dl); questa quantità di etanolo corrisponde mediamente ad un quarto di litro giornaliero di vino, o a 700-1000 ml di birra. L'altro lato della medaglia è che 30 g di etanolo aumentano i TG di circa 6 mg/dl; pertanto è opportuno sconsigliare l'uso

di vino, birra, aperitivi, superalcolici ai soggetti affetti da varie forme di iperTG. La somministrazione di etanolo induce risposta lipoproteica variabile in base alle differenze genetiche della popolazione: ad es. i soggetti omozigoti per l'allele ADH3 (lento ossidante) dell'alcooldeidrogenasi hanno valori più alti di HDL-C e incidenza bassa di infarto del miocardio. Il vino e tutte le bevande alcoliche contengono polifenoli e flavonoidi che condividono con tè, cipolle, mele, limoni, pomodori ed altri vegetali un'azione antiossidante sulle LDL e riducente la captazione di LDL-Ox da parte dei macrofagi, riducendo pertanto l'attivazione della placca aterosclerotica. Fra gli estimatori dell'alcool ci sono i tifosi del vino rosso: in realtà non c'è nessuna prova che lo stesso vino sia superiore agli altri derivati alcolici e probabilmente tutti condividono un effetto benefico equivalente e anche i rischi dovuti all'eccesso di assunzione. A tale proposito dobbiamo ricordare che l'alcool è sconsigliato negli ipertesi, eccetto minime quantità giornaliere (non oltre i 100 ml/die), ed in particolare la birra, perché se ne assumono spesso quantità superiori agli altri derivati alcolici. Tentando di fare un sommario degli effetti dell'alcool sulla salute dell'uomo e sulla mortalità generale, ricordando che

l'eccesso di assunzione paga un pesante tributo alla patologia epatica, si può concludere che l'assunzione di modiche quantità giornaliere di alcool (non più di 30-40 g al giorno nell'uomo, e non più di 20-30 grammi nella donna) riducono di circa un terzo la probabilità di incorrere in un infarto miocardico, in un ictus cerebrale o in un'arteriopatia obliterante periferica.

L'assunzione di alcool è però assolutamente vietata a soggetti epatopatici, portatori di epatite C o altre malattie epatiche di natura virale o con familiarità per patologie epatiche, e ai portatori di iperTG. Inoltre l'alcool è una sostanza ad effetto additivo e quindi va sconsigliata a soggetti a rischio di dipendenza, come quelli con storia familiare di abuso o per specifiche condizioni psicologiche o psichiatriche.

Acido folico

L'ac. folico è il cofattore della Metilen-tetraidrofolato-reduttasi (MTH-FR), che riconverte, con l'intervento della Vit. B12, l'omocisteina a metionina, mentre la Vit. B6 è cofattore della cistationina- β -sintasi, che trasforma l'omocisteina (HCY) in cistationina e quindi in cisteina, che viene eliminata con le urine. L'omocisteina, che nella popolazione oscilla su valori medi di 10-

12 $\mu\text{moli/litro}$, in alcune indagini epidemiologiche condotte negli anni '90 e in meta-analisi dedicate, si è mostrata correlata all'incidenza di coronaropatia, ictus e arteriopatie periferiche. Il rischio relativo di eventi, dividendo la popolazione in quartili di HCY plasmatici, è circa 2-3 volte più elevato nel quartile più alto rispetto a quello più basso; tuttavia, poiché mediamente solo l'8% della popolazione ha valori elevati di HCY, il rischio assoluto nella popolazione è molto basso, in particolare in quelle mediterranee che nella loro alimentazione hanno numerosi fonti di ac. folico. E questo spiega perché le carenze vitaminiche del passato come anemie e pellagra conseguenti, sono scomparse. Inoltre tutte le indagini cliniche condotte allo scopo di verificare se l'aggiunta di ac. folico, ed eventualmente Vit. B6, all'alimentazione abituale sia in grado di ridurre gli eventi cardiovascolari sia in soggetti a rischio che in pazienti affetti da CAD, hanno avuto esiti dubbi; questo nonostante si siano osservate riduzioni dei livelli basali di HCY. L'AHA nelle sue LG del 2006 non raccomanda la supplementazione alimentare con ac. folico, anche se riconosce il più alto rischio CV in soggetti con livelli di HCY più elevati. Il suggerimento pertanto potrebbe essere quello di adottare un'ali-

mentazione ricca dell'ac. folico contenuto nei vegetali, mentre per la supplementazione bisogna attendere ulteriori evidenze della letteratura.

APPENDICE

Dipartimento di Medicina Clinica e delle Patologie Emergenti
 Centro di Riferimento Regionale dell'aterosclerosi e delle malattie dismetaboliche.

Dieta da 2000 calorie ricca in fibre consigliata ai pazienti del Centro che esplicano attività fisica di media entità (lavoro prevalentemente manuale)

[Proteine 21%, Carboidrati 48%, Grassi 31% (Saturi 7%), Colesterolo 260 mg, Fibre 50g]

PRIMA COLAZIONE

caffè (senza zucchero) o con dolcificante	n. 1
1 bicchiere di latte scremato	g 200
fetta biscottata integrale	n. 4
<i>in alternativa</i>	
pane integrale	g 50
succo d'arancia (senza zucchero)	g 100
frutta	

PRANZO

1° Piatto

fagioli secchi (*)	g 90
<i>oppure</i> lenticchie o ceci o fave o farro secchi	g 100
<i>in alternativa</i>	
pasta	g 30
riso	g 20
<i>con</i> fagioli secchi (*)	g 60
<i>oppure con</i> lenticchie o ceci o fave o piselli secchi	g 70
<i>in alternativa</i>	
pasta	g 60
riso	g 40
<i>con</i> piselli, broccoli	g 200
<i>oppure con</i> carciofi o verza	g 300

<i>oppure con cavolfiore</i>	g 350
<i>in alternativa</i>	
minestrone	
<i>fatto con verza</i>	g 100
+ piselli	g 100
+ carote	g 100
+ zucchine	g 100
+ spinaci	g 50
+ fagioli secchi	g 30
+ riso o pasta	g 30
<i>in alternativa</i> (una volta la settimana) pasta in brodo	
o al sugo di pomodoro fresco	g 90
<i>oppure</i> risotto con funghi, con margarina vegetale al posto del burro	g 60
<i>oppure</i> patate lesse o al forno o già precotte con pochi grassi	g 230

2° Piatto

carne (parte magra): vitello, maiale magro, coniglio, pollo, tacchino	g 150
<i>oppure</i> prosciutto crudo (parte magra), speck	g 50
<i>oppure</i> bresaola	g 50
<i>oppure</i> uova (due volte la settimana)	n. 1
<i>in alternativa</i> (non più di due volte la settimana)	
formaggio magro (tipo jocca o philadelphia light)	g 50
<i>oppure</i> ricotta o mozzarella	g 100
<i>in alternativa</i> (almeno due volte la settimana)	
pesce: calamari, polpo, aragosta, gamberi, cozze	g 150
<i>oppure</i> baccalà o stoccafisso ammollati, sarago, razza	g 200
<i>oppure</i> alici, sarde, dentice, rombo, sogliole, luccio, orata, spigola,	
pesce spada, merluzzo, triglie, cefalo, palombo, cernia	g 250
<i>oppure</i> seppie, trote, vongole	g 300
<i>oppure</i> salmone, sgombro in salsa naturale, tonno sott'olio (sgocciolato)	g 100
pane integrale (**)	g 100

Contorno

lattuga	g 100
<i>oppure</i> fave fresche, piselli, bieta, scarola, asparagi, peperoni	g 200
<i>oppure</i> funghi, spinaci, radicchio	g 300
<i>oppure</i> broccoli, carciofi, fagiolini, rape, cicoria, carote, finocchi, zucchine, cavolfiore, melanzane, verza, zucca	g 350

*In alternativa*Insalata mista *preparata con*:

pomodori da insalata	g 200
+ finocchi	g 100
+ sedano	g 100
+ lattuga	g 70
+ carote	g 70
+ cipolline	g 70

Frutta

banane, fichi	g 150
<i>oppure</i> uva, cachi	g 200
<i>oppure</i> mele, prugne, ciliegie, ananas	g 250
<i>oppure</i> pere, albicocche, arance, mandarini	g 300
<i>oppure</i> cocomero, fragole, lamponi, pesche, nespole, more, melone	g 350

CENA**2° piatto come al pranzo**

pane integrale (***)	g 120
----------------------	-------

Contorno come al pranzo

NOTE

È possibile mangiare il 1° piatto a cena anziché a pranzo.

(*) g 60 di fagioli secchi = g 120 se freschi = g 170 se in scatola, sgocciolati

g 90 di fagioli secchi = 180 se freschi = g 250 se in scatola, sgocciolati

(**) g 100 di pane integrale = g 65 di grissini, crackers o fette biscottate integrali

(***) g 120 di pane = g 80 di grissini, crackers o fette biscottate integrali

(solo una volta la settimana = g 200 di pizza margherita)

Bere acqua, anche gasata, a volontà

Usare, per condire, non più di 42 g di olio di oliva (3 cucchiaini da tavola + 1 cucchiaino di caffè).

Per condimento è consentito usare limone, aceto, pelati, cipolle, capperi, sottaceti, aromi e spezie.

Secondo abitudini, è consentito prendere caffè o tè, non zuccherati, o dolcificati con aspartame o saccarina.

Le quantità di cibi si intendono per sostanze crude.

Evitare:

vino, alcolici e superalcolici, bevande zuccherate (cola, aranciata, gazzosa ecc), dolci, gelati, caramelle, cioccolata, cacao, frutta secca o sciroppata, frittiture.

È possibile invertire la cena con il pranzo.

Dieta per soggetti in soprappeso ed obesi ricca in fibre con basso contenuto in SFA di circa 1000 calorie.**PRIMA COLAZIONE**

caffè con dolcificante	n. 1
latte totalmente scremato	ml 300

PRANZO

pasta con pomodoro o verdure	g 100
<i>oppure</i> con legumi secchi (ceci, lenticchie, fagioli)	g 50
vegetali (spinaci, lattuga, pomodori, ecc.)	g 200
frutta (mele, pere, pesche, albicocche, arance)	g 200

CENA

carne di vitello magra (2 volte la settimana)	g 150
<i>oppure</i> pollo o tacchino	g 150
<i>oppure</i> uova (una volta ogni 10 giorni)	n. 1
<i>oppure</i> prosciutto crudo o speck	g 80
<i>oppure</i> bresaola	g 60
<i>in alternativa</i>	
pesce: sarago, alici, sarde, dentice, sogliola, orata, spigola, pesce spada, merluzzo, triglie	g 150
formaggi magri (una volta la settimana): tuma, ricotta di vacca, belgioioso, mozzarella scamorza	g 70
pane	g 80
verdura (come a pranzo)	g 200
frutta (come a pranzo)	g 200

NOTE

olio d'oliva per condimento di verdure o di ortaggi	g 20
aromi, succo di limone, aceto spezie	permessi
superalcolici, aranciata, coca-cola, gelati, dolciumi, merendine, cornetti, frutta sciropata, fritti, soffritti, maionese	vietati

BIBLIOGRAFIA

ABITIDINI DI VITA

Folsom AR, Arnett D, Hutchinson RG, Liao F, Clegg LX, Cooper LS

Physical activity and incidence of coronary heart disease in middle-aged women and men.

Med Sci Sports Exerc 29: 901-909, 1997.

Manson JAE, Hu FB, Rich-Edwards JW et al

A prospective study of walking as compared with vigorous exercise in the prevention of coronary heart disease in women.

New Engl J Med 341: 650-658, 1999.

Nilsson P, Lundgren H, Soderstrom M,

Fagerstrom KO, Nilsson-Ehle P

Effects of smoking cessation on insulin and cardiovascular risk factors—a controlled study of 4 months' duration.

J Intern Med 240: 189-194, 1996.

Njolstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG

Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction: a 12-year follow-up of the Finmark Study.

Circulation 93: 450-456, 1996.

Otsuka R, Watanabe H, Hirata K et al

Acute effects of passive smoking on the coronary circulation in healthy young adults.

JAMA 286: 436-441, 2001

Prescott E, Osler M, Andersen PK et al

Mortality in women and men in relation to smoking.

Int J Epidemiol 27: 27-32, 1998.

Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP,

Shapiro S

The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age.

New Engl J Med 313: 1511-1514, 1985.

Rosenberg L, Palmer JR, Shapiro S

Decline in the risk of myocardial infarction among women who stop smoking.

New Engl J Med 322: 213-217, 1990.

Wannamethee SG, Shaper AG, Albert HG

Physical activity, metabolic factors, and the incidence of coronary heart disease and Type 2 diabetes.

Arch Int Med 160: 2108-2116 2000.

ALIMENTAZIONE

Keys A

Coronary heart disease in seven countries.

Circulation 41 (Suppl 1): 1-21, 1970 .

Kriss – Etherton, Penny M

Monounsaturated Fatty Acids and Risk of Cardiovascular Disease.

Circulation 110: 1253-1258, 1999.

Sacks FM et al

Soy protein, Isoflavones, and Cardiovascular Health. An American Heart Association Science Advisory for Professionals From the Nutrition Committee.

Circulation 113: 1034-1044, 2006.

Lichtenstein AH et al

Diet and Lifestyle Recommendations revision 2006.

A Scientific Statement from the American Heart Association Nutrition Committee.

Circulation 114: 82-96, 2006.

I L RUOLO DELLA DIETA NELLE MALATTIE DEL COLON NELL'ANZIANO

M. LAZZARONI, G. BIANCHI PORRO

Cattedra di Gastroenterologia, Ospedale Luigi Sacco

Polo Universitario Milano

RIASSUNTO

Evidenze scientifiche ed osservazioni spesso aneddotiche, se non folcloristiche, hanno sottolineato ed ancora suggeriscono un ruolo della dieta nella prevenzione e nella gestione clinica di alcune malattie del colon nell'anziano. Molto si è scritto circa il ruolo negativo delle carni rosse o dei grassi e di quello positivo delle fibre vegetali, delle vitamine, dei composti antiossidanti nella prevenzione di tumori benigni e maligni nel colon. In realtà, un'attenta valutazione dei dati forniti da studi epidemiologici o interventistici ha portato alla caduta di numerosi miti. Per quanto concerne gli alimenti proteici e i grassi, si è osservato che né le proteine totali né i grassi totali o saturi sembrano svolgere un ruolo carcinogenetico primario. Solo le carni conservate o quelle sottoposte a particolari cotture sembrerebbero associarsi a un aumento non significativo del rischio di cancro colico; in tal senso

si comportano anche i grassi dietetici saturi piuttosto che quelli totali.

Allo stesso modo recenti studi "interventistici" prospettici randomizzati con antiossidanti e calcio hanno fornito risultati contrastanti e riferibili ad obiettivi surrogati, gli adenomi del colon cioè e non al carcinoma. Infine, le diete ricche di frutta, di verdura e di fibre vegetali, pur utili nella prevenzione di malattie metaboliche e cardiovascolari, non sono risultate efficaci nella prevenzione del cancro del colon.

Per quanto concerne la diverticolosi colica, una dieta con un apporto equilibrato di fibre vegetali (in particolare frutta e verdura) può essere utile per prevenirla o ritardarne la comparsa ed è indicata anche nei pazienti con diverticolosi conclamata, per prevenire o correggere la stipsi, senza significativa influenza sulla sintomatologia algica addominale; solo nel caso di diverticolite acuta o di substenosi colica conseguente a fenomeni cicatriziali postdi-

verticolitici, le fibre alimentari vanno abolite.

Ancor più che nelle patologie organiche, è dibattuto il ruolo della dieta in sindromi funzionali quali la stipsi semplice da rallentato transito, l'intestino irritabile associato o meno ad intolleranza a disaccaridi, lattosio in particolare. Nella stipsi semplice va sottolineata l'importanza di apporto di fibre vegetali a dosi congrue; vengono suggeriti pertanto i criteri per l'ottimizzazione di un adeguato apporto di frutta, verdura, alimenti integrali. Per quanto concerne l'intestino irritabile, il significato di provvedimenti dietetici presi singolarmente è molto scarso; le attenzioni alimentari vanno considerate in un contesto terapeutico pluri-comportamentale nel quale un atteggiamento empatico e non puramente didascalico e prescrittivo da parte del medico svolge un ruolo importante. Di fronte a un paziente con sindrome dell'intestino irritabile è necessario spiegare brevemente e con termini elementari la base fisiopatologica dei disturbi ed è utile identificare e correggere eventuali errori alimentari (ad esempio scarsa assunzione di liquidi, apporto eccessivo di carne e di grassi), sollecitare, nei casi con inadeguato apporto, l'assunzione di fibre vegetali con un rapporto equilibrato tra fibre solubili

suscettibili di fermentazione con produzione di gas ed insolubili che creano distensione del colon per effetto prevalente meccanico o, contrario, modulare gli eccessi illustrandone gli effetti collaterali in termini di aumento di meteorismo, distensione addominale e flatulenza. Nei soggetti con meteorismo marcato, può essere raccomandata la riduzione di alimenti ricche in fibre solubili (ad esempio i legumi) che determinano abbondante produzione di gas.

Di particolare rilievo è il problema delle eventuali intolleranze (tra cui latte e derivati, carne o cereali di varia qualità) e di presunte allergie alimentari lamentate da una elevata percentuale di pazienti (20%, almeno nella popolazione anglosassone), ma in realtà oggettivabili solo in una minoranza (inferiore al 2%). Prima di instaurare provvedimenti dietetici inutilmente restrittivi che spesso portano a carenze alimentari, anche gravi, o iniziare costosi test di allergie alimentari (di cui spesso sfugge il significato clinico) è buona prassi consigliare al paziente di mantenere una dieta equilibrata dal punto di vista qualitativo e di eliminare gli alimenti che risultano fastidiosi sulla base dell'esperienza individuale e non di quella di "parenti e amici o di medici poco preparati". Nei casi più complessi può essere utile consi-

gliare di tenere un diario alimentare per cercare di identificare cibi poco tollerati. Solo in una minoranza di soggetti può essere utile attuare diete di esclusione.

DIETA E MALATTIE DEL COLON

Il ruolo della dieta nelle malattie del colon rappresenta forse il capitolo della gastroenterologia in cui, più che in ogni altro, si è avuta una commistione tra nozioni aneddotiche, considerazioni folcloristiche e acquisizioni scientifiche.

La disamina del rapporto tra costituenti della dieta, apporto calorico e patologie funzionali ed organiche del colon non può prescindere da brevi considerazioni circa la funzione motoria del colon e la flora batterica, ritenute l'anello di congiunzione primario tra numerosi fattori causali ambientali e manifestazioni anatomico-cliniche.

MOTILITÀ

La funzione motoria del colon, in condizioni fisiologiche, è rappresentata da attività segmentaria, (contrazioni singole, contrazioni parossistiche ritmiche ed aritmiche) e da attività propaga-

ta caratterizzata da contrazioni propagate di bassa ampiezza (in inglese LAPC) e da contrazioni propagate di elevata ampiezza o movimenti di massa (HPC), responsabili primari della propagazione oro-aborale del contenuto luminale. Alla funzione motoria colica si farà riferimento nella misura in cui condiziona il tempo di transito colico ed il tempo di contatto di nutrienti o di molecole "tossiche" con la mucosa dell'organo.

FLORA BATTERICA COLICA

Ben più complesso e non ancora ben definito è il ruolo dei batteri colici in condizioni normali e patologiche. Nell'uomo, il canale gastroenterico presenta caratteristiche microbiologiche affatto diverse nello stomaco, nel piccolo intestino e nel colon.

La concentrazione batterica nello stomaco, a pH fortemente acido, inferiore a 3, è molto bassa; anaerobi facoltativi, come lattobacilli e streptococchi sono presenti in concentrazioni non superiori a 100 CFU (Colony Forming Units)/ml. Nel piccolo intestino si osservano concentrazioni più elevate di ceppi batterici differenti: anaerobi facoltativi come *Lactobacilli*, *Streptococci*, ed *Enterobacteri* oppure anaerobi ob-

bligati come *Bifidobacterium* spp., *Bacteroides* spp. e *Clostridia* a concentrazioni di 10^4 – 10^8 CFU/ml.

Il colon rappresenta l'organo più densamente "popolato" con concentrazioni batteriche di 10^{11} – 10^{12} CFU/ml.

La microflora colica rappresenta l'obiettivo primario degli interventi dietetici nell'ecologia intestinale e rappresenta un mondo assolutamente complesso costituito da elevate concentrazioni di anaerobi obbligatori e, in minor misura, da anaerobi facoltativi

Tra gli anaerobi obbligatori prevalgono *Bacteroides* spp., clostridi ed altre famiglie nell'ambito del mega-genere *Clostridium* (tra cui *Ruminococcus* spp., *Butyrovibrio* spp., *Fusobacterium* spp., *Eubacterium* spp., *Peptostreptococcus*), *Bifidobacterium* spp., *Atopobium* spp. e *Peptococchi*. Gli anaerobi facoltativi hanno una concentrazione 1000 volte inferiore e comprendono *Lactobacilli*, *Enterococchi*, *Streptococchi* ed *Enterobacteriaceae*. Lieviti sono presenti in scarsa concentrazione, circa 102–104 CFU/ml.

I *Bifidobacteria* e, in minor misura, i *Lactobacilli* (presenti in concentrazioni molto inferiori) sono ritenuti i più utili nel mantenimento di normali condizioni funzionali del colon. Rappresentano, infatti, la barriera microbiologica più efficace

nei confronti di infezioni da microrganismi Gram-positivi e Gram-negativi, grazie alla produzione di fattori antibatterici e per azione competitiva nell'occupazione di siti recettoriali e nel consumo di nutrienti.

La microflora svolge un ruolo critico in diverse funzioni fisiologiche: stimola il sistema immunitario, contribuisce alla sintesi di vitamine B e K, modula la motilità e la funzione del piccolo e grosso intestino, la digestione e l'assorbimento di nutrienti, contrasta la colonizzazione da parte di germi patogeni, contribuisce al metabolismo delle fibre vegetali con produzione di acidi grassi a corta catena e di poliamine.

Dieta e microflora intestinale: le disbiosi

La composizione della dieta può avere un impatto importante sulla composizione e sull'attività metabolica della flora batterica.

Alcuni componenti favoriscono la crescita di microrganismi utili, altri invece inducono lo sviluppo di batteri patogeni.

Un ruolo significativo svolgono gli alimenti ricchi in solfati e le proteine.

Sostanze contenenti solfati

I composti contenenti solfati e solfiti favoriscono la crescita di microrganismi potenzialmente patogeni e la produzione di sostanze tossiche. Nel colon sono presenti batteri anaerobi Gram-negativi (in particolare il genere *DesulfoVibrio*) in grado di ridurre i solfati e i solfiti a solfidi (SRB) con produzione del solfuro di idrogeno, gas che contribuisce al meteorismo intestinale e che può danneggiare la mucosa colica inibendo 1) l'ossidazione dell'acido butirrico, componente essenziale del metabolismo degli enterociti, 2) l'assorbimento di ioni, 3) la sintesi di muco e di lipidi di membrana. I solfidi inoltre possono alterare la permeabilità di membrana danneggiando la struttura gel-polimerica della mucina. Queste alterazioni, ad esempio, sono tra le cause delle lesioni mucose osservate nelle malattie infiammatorie del colon, ad esempio colite ulcerosa.

Gli SRB non sono presenti in tutti i soggetti e la loro concentrazione varia in rapporto alle abitudini alimentari e alla concentrazione dei batteri metanogenici (MB). I due ceppi sono infatti mutualmente esclusivi, in quanto competono per sostanze vitali, quali idrogeno ed acetato. La prevalenza di ceppi SRB piuttosto che MB è in relazione alla concentrazione nella dieta di sostanze

solfate.

Alimenti ricchi di solfati sono i conservanti, la frutta secca (in particolare se trattata con solfuro diossido), i molluschi (freschi o congelati), i succhi di frutta, la farina bianca, prodotti da forno e la maggior parte delle bevande alcoliche. Anche il consumo eccessivo di alimenti ricchi di aminoacidi solforati (latte vaccino, formaggi, uova, carne) può incrementare la produzione colica di solfidi. Si è osservato che l'eliminazione di latte, di formaggi (indipendentemente dalla tolleranza al lattosio) e di uova, nei pazienti con malattie infiammatorie croniche del colon, può migliorare significativamente i disturbi soggettivi ed il trofismo della mucosa.

Alimenti proteici

Il consumo di una dieta con eccesso di proteine (vegetali ed animali) può favorire la produzione di metaboliti batterici potenzialmente dannosi. Si è osservato che in soggetti usi ad una dieta occidentale, con apporto giornaliero di circa 100 g di proteine, almeno 12 grammi di queste raggiungono indigerite il colon, aumentando la concentrazione delle proteine endogene (derivanti dal pancreas, dagli enzimi intestinali, dalle mucine, dalle glicoproteine, dalle cellule esfoliate). Le proteine indigerite

sono fermentate dalla microflora batterica con produzione di acidi grassi a corta catena (SCFA), di acidi grassi a catena ramificata (isovalerato, isobutirato e 2-metilbutirato) e di composti potenzialmente dannosi: ammoniaca, amine, fenoli, sulfidi e indoli. L'ammoniaca è in grado di alterare la morfologia e il metabolismo intermedio, aumentare la sintesi di DNA e ridurre la vita media delle cellule mucose; l'azione tossica si esplicherebbe maggiormente sulle cellule normali rispetto a quelle tumorali, determinando quindi una selezione a favore di queste ultime. È ben noto, infine, il ruolo dell'ammoniaca quale concausa dell'encefalopatia portosistemica.

Gli indoli, i fenoli e le amine sono implicate nella genesi della schizofrenia e dell'emicrania; i fenoli, in particolare, svolgerebbero un ruolo di co-carcinogeni per la vescica ed il colon.

Una menzione particolare meritano le proteine animali. L'ingestione di elevate quantità di tali proteine, non modifica significativamente la composizione della flora batterica, ma aumenta la produzione di alcuni enzimi batterici come la beta-glicuronidasi, l'azoreduttasi, la nitroreduttasi, e la 7-alfa-idrossisteroide deidrossilasi. Un eccesso di questi enzimi è potenzialmente dannoso.

Ad esempio le azoreduttasi batteriche possono ridurre i ponti azotati di molti coloranti alimentari, con il rilascio di amine fenil e naftilsostituite, alcune delle quali sono note come potenti carcinogeni. Numerosi xenobiotici sono metabolizzati dal fegato in composti glicuronati e secreti nell'intestino. Un eccesso di glucuronidasi batteriche coliche può idrolizzare i metaboliti epatici rilasciando continuamente, nel circolo enteroepatico, gli xenobiotici originali. L'eventuale azione tossica (ad es. mutagenica, carcinogenica) di questi ultimi, viene in tale modo, esaltata e prolungata.

In conclusione, si è osservato che una dieta ricca in alimenti solforati, oppure a elevato contenuto proteico, può essere dannosa, in conseguenza di modificazioni nella composizione della flora batterica e maggior produzione di metaboliti tossici. Va sottolineato, tuttavia, che l'impatto sulla composizione della flora batterica è nel complesso modesto. Le modifiche osservate in differenti popolazioni con diverse diete sono risultate marginali; ancora da definire è l'impatto clinico di una maggior concentrazione di anaerobi ed una riduzione di *Enterococchi* e di lieviti osservato nei soggetti con dieta occidentale tipica rispetto a quelli con maggior apporto di fibre indigeribili.

DIETA E FISIOPATOLOGIA DEL COLON

Carne

L'associazione tra consumo di carne e rischio di cancro è stata attribuita alla presenza di composti n-nitrosati (NOC) di cui è nota l'azione favorente l'insorgenza di altri tumori del canale digestivo e non (stomaco, esofago, cavità nasale, faringe, laringe, cervello e sistema ematopoietico). La concentrazione dei NOC nel canale digestivo, nel colon in particolare, è dovuta 1) alla introduzione di composti n-nitrosati (NOC) esogeni (additivi di carne conservata), 2) alla produzione endogena di NOC per nitrosazione di amine o amidi eterociclici già presenti in alimenti (liquidi o solidi contaminati) oppure derivati dalla cottura della carne alla brace od ai ferri.

La trasformazione chimica può avvenire in ambiente acido o alcalino (come nel piccolo intestino e nel colon) da parte dei numerosi ceppi di batteri anaerobi facoltativi presenti nel colon (si veda paragrafo precedente). La concentrazione di NOC può aumentare anche per produzione endogena in seguito a decarbossilazione batterica di aminoacidi e successiva N-nitrosazione o per aumento di produzione intraluminale di nitrati per interazione con NO prodot-

to da macrofagi in corso di immunostimolazione.

Il ruolo pro-carcinogeno dei NOC può essere aggravato dalla produzione endogena di ammoniaca (NH_3) esaltata da un eccesso di apporto di sostanze azotate (ad esempio con la carne); è significativa in tal senso l'osservazione epidemiologica circa il significativo maggior rischio di cancro del sigma-retto in pazienti portatori di ureterosigmoidostomia con conseguente elevata concentrazione intraluminale di NH_3 .

Il "colore" della carne, rossa o bianca, non modifica la concentrazione dei composti n-nitrosati; come già osservato in indagini epidemiologiche, anche tests di laboratorio (dosaggio dei NOC fecali) in volontari sani non hanno dimostrato differenze sostanziali dopo introduzione di carni rosse o bianche.

Grassi

Il ruolo dei grassi non vegetali nella etiologia del cancro del colon è suggerito da osservazioni sperimentali, in animali, che i lipidi nella dieta determinano un'aumentata produzione di acidi biliari e una maggior concentrazione nel colon di acidi biliari secondari (deossicolico e litocolico) e terziari, noti fattori carcinogenetici, che agiscono con meccanismi complessi di stimolo alla proliferazione

dell'epitelio colico, alla sintesi di prostaglandine (PG) e di stimolo dell'attività delle fosfolipasi A2 e C coinvolte nella liberazione di acidi grassi e fosfolipidi. Ne consegue un aumento del turnover dei fosfolipidi, la liberazione di acido arachidonico e di prodotti di degradazione dei fosfolipidi biologicamente attivi che possono alterare la proliferazione cellulare colica. L'acido arachidonico è metabolizzato dalle lipoossigenasi, dalle monoossigenasi, e in particolare dalle cicloossigenasi (COX), con formazione di numerosi prostanoidi. È suggestiva l'osservazione sperimentale che gli acidi grassi ν -6 aumentano l'attività COX della mucosa colica, mentre una dieta povera di acidi grassi ν -6, o ricca di acidi grassi ν -3, riduce drasticamente tale effetto dannoso.

Zuccheri raffinati

È noto che una dieta ricca in zuccheri raffinati rallenta la motilità intestinale, aumenta l'attività fermentativa batterica nel colon e incrementa la concentrazione colica di acidi biliari totali e secondari. A differenza degli alimenti ricchi di zuccheri complessi (fibre) che sono metabolizzati in modo graduale con produzione in particolare di idrogeno e SCFA, l'attività fermentativa degli zuccheri raffinati si esplica rapida-

mente nel colon destro per contatto diretto. Dubbi ancora sussistono se gli zuccheri semplici possano modificare o meno la composizione della flora batterica; è stato suggerito che il maggior output di acidi biliari associato ad una dieta raffinata possa favorire lo sviluppo di specie batteriche che utilizzano gli acidi biliari come nutrienti.

Bilancio energetico

A sostegno delle evidenze circa l'associazione tra squilibrio energetico (obesità) e rischio di cancro del colon-retto si è formulata l'ipotesi circa il ruolo patogenetico dell'insulinoresistenza, con conseguente iperinsulinemia, ipertrigliceridemia, aumento dei NEFA plasmatici ed intolleranza glicemica. L'iperinsulinemia e l'ipertrigliceridemia si associano ai tumori del colon probabilmente per stimolo alla riproduzione cellulare, in associazione ad elevate concentrazioni di fattore di crescita insulino-simile (IGF). Nella sindrome acromegalica, ad esempio, una condizione caratterizzata da persistenti elevati valori di ormone della crescita in seguito a tumore pituitario e ipercreazione di IGF-1, si è osservata una aumentata proliferazione di cellule epiteliali coliche con elevato rischio di tumori benigni e maligni. L'aumento della proliferazione si

associa a fenomeni ossidativi con formazione di radicali liberi dell'ossigeno che inducono lesioni cellulari, ossidazione del DNA ed incremento delle mutazioni.

A favore dell'ipotesi dell'isulinoresistenza depongono:

1) recenti osservazioni da studi coorte, che il diabete mellito di tipo 2 può precedere di molti anni la comparsa del cancro del colon;

2) studi coorte che dimostrano una correlazione tra iperinsulinemia e cancro del colon;

3) studi caso-controllo, in pazienti con polipi del colon, che dimostrano una maggior concentrazione di insulina a digiuno, trigliceridi, VLDL, maggiore incidenza di obesità addominale e ridotta tolleranza glicidica rispetto a controlli equilibrati per età e sesso.

Per spiegare la comparsa di insulinoresistenza in seguito ad un eccesso calorico (da maggior introduzione o minor consumo) è stata formulata un'ipotesi che coinvolge la composizione della dieta. I grassi dietetici, è noto, inducono un senso di sazietà inferiore, nell'ordine, a quello dei carboidrati, delle proteine e delle fibre vegetali. I pazienti con un ricco apporto di grassi facilmente vanno incontro a squilibrio energetico

con aumento dei lipidi e degli zuccheri nel plasma; in assenza di un'adeguata richiesta (per attività fisica ad esempio), i muscoli, il fegato e gli adipociti riducono la risposta all'insulina; si crea in tal modo un circolo vizioso per il quale i carboidrati e i grassi inutilizzati inducono la produzione di insulina da parte delle cellule B del pancreas con innesco dei meccanismi procarcinogenetici sopra menzionati.

La teoria dell'insulinoresistenza riesce in una certa misura ad unificare il ruolo, discusso, di alcuni macronutrienti nell'etiopatogenesi del cancro del colon: l'eccesso di apporto di carni rosse in genere più ricche di grassi, di alimenti grassi e di carboidrati raffinati, accompagnato ad un ridotto consumo calorico, induce un meccanismo generalizzato insulinodipendente che aumenta l'attività proliferativi dei colonociti.

Recenti studi di carcinogenesi, tuttavia, sulla base dell'osservazione circa l'attività protettiva degli antinfiammatori e degli antiossidanti, hanno suggerito anche un meccanismo di difetto "focale" per alterazione della barriera epiteliale colica causata da fenomeni fisici o da agenti chimici, ad esempio da dimethyl-idrazina, azoxymetano, metil-nitrosourea e 2-amino-1-metil-6-phenylimidazo[4,5-b]piridina.

Il difetto di barriera si associa a:

1) irritazione locale con attivazione di COX (in particolare COX-2) con produzione di prostaglandine, successivo accumulo di cellule infiammatorie in lamina propria, aumento della produzione di composti intermedi reattivi dell'ossigeno (ROI), con incremento dell'attività mitogena e mutagena sia nell'epitelio normale sia in foci aberranti e negli adenomi, con aumento dei fattori oncogenici e riduzione dei geni soppressori;

2) squilibrio elettrolitico con efflusso di potassio ed afflusso di sodio e calcio nell'epitelio, conseguente stress ossidativo e produzione di ROI;

3) maggior rischio di contatto con altri agenti nocivi intraluminali: acidi biliari, acidi grassi, prodotti batterici che aumentano il danno epiteliale.

Frutta e verdura

Il rapporto tra consumo di vegetali e riduzione del rischio di patologia del colon è ben definito, anche se non è affatto chiaro quale costituente espliciti l'effetto favorevole. Il ruolo delle fibre alimentari verrà discusso in un successivo capitolo. In questo contesto ci preme sottolineare che i vegetali contengono una varietà di composti chimici attivi, ma solo alcuni possono essere considerati nutrienti. La completa iden-

tificazione dei composti chimici e della relativa attività biologica è attualmente impossibile.

I composti noti potenzialmente attivi includono: carotenoidi (precursori vitamina A), retinoidi (vitamina A), acido ascorbico, tocoferolo (vitamina E), acido folico, flavonoidi, fitoestrogeni, isotiocianati, selenio, aldeidi, fibre.

L'azione antitumorigena dei vegetali è complessa, ma sembra si possa ricondurre ad un effetto di neutralizzazione dei radicali liberi e dei processi ossidativi che danneggiano il DNA e, possibilmente, ad un effetto di stimolo del sistema immunitario.

L'effetto antiossidante scaturisce probabilmente dall'interazione (sinergia) tra i diversi composti piuttosto che dall'azione dei singoli costituenti. Si è anche ipotizzato che i vegetali interferiscano con i meccanismi di danno focale epiteliale colico sopramenzionati e con i meccanismi di insulinoresistenza. Un adeguato apporto di frutta e verdura aumenta infatti il senso di sazietà e riduce l'apporto calorico ed il rischio di iperinsulinemia; l'azione preventiva è rafforzata inoltre dal fatto che l'effetto antiossidante riduce lo stimolo proliferativo sui colonociti indotto dai meccanismi di insulinoresistenza.

A ciò si aggiunga l'azione antitumo-

rigena dell'acido folico (vedi oltre) che influenza il pool nucleotidico, la metilazione di DNA, la proliferazione cellulare e la frequenza di mutazioni, soprattutto a livello degli ACF (Aberrant Colonic Foci).

Acido folico

Si ipotizza che il deficit di acido folico possa associarsi ad un maggior rischio di cancro del colon attraverso due meccanismi. In condizioni normali, il fabbisogno di gruppi metilici per il metabolismo cellulare supera l'apporto con la dieta, il deficit di gruppi metilici è prevenuto dalla loro sintesi *de novo* attraverso la donazione di un carbonio dal pool di folati. La metilazione sede-specifica della molecola di DNA modula l'espressione dei geni riducendo od annullando la velocità di trascrizione. È ipotizzabile quindi che una riduzione di folati possa indurre ipometilazione di DNA con successiva attivazione incontrollata di proto-oncogeni coinvolti nei processi di carcinogenesi. Per quanto concerne il secondo meccanismo, si ipotizza che il deficit di folati alteri il pool dei precursori nucleotidici determinando un disturbo dell'incorporazione di uracile durante la sintesi di DNA, con rottura della molecola e danno dei cromosomi. Una conferma di tale ipo-

tesi deriva dall'osservazione che in biopsie *in vivo* in pazienti con adenomi o carcinomi il DNA è ipometilato rispetto ai controlli. Si è osservato inoltre che un polimorfismo funzionalmente importante in un gene coinvolto nel metabolismo dell'acido folico (mutazione 677C→T, da alanina a valina, nel gene codificante per l'enzima 5,10-metilentetraidrofolato redattasi, MTHFR) è associato ad un elevato rischio di cancro del colon. L'osservazione è importante in quanto, se una variante di un enzima è coinvolta in un processo carcinogenetico, anche il substrato per l'enzima può correlarsi alla malattia. MTHFR è un enzima chiave nel metabolismo dell'acido folico, in quanto consente la trasformazione del 5,10-metilentetraidrofolato, intracellulare, a 5-metilentetraidrofolato, la forma plasmatica predominante di folato. Il 5-metilentetraidrofolato funziona da donatore di gruppi metilici per la conversione di omocisteina in metionina. La metionina, tramite ATP, forma S-adenosilmetionina, che è un donatore di metili per il DNA. Una carenza di folato nella dieta determina ipometilazione di DNA cui si è accennato in precedenza.

Calcio

Si è ipotizzato che il calcio possa esplicare un'azione preventiva sul cancro del colon, legando gli acidi biliari e inibendone gli effetti proliferativi e carcinogenetici. L'aumento del calcio extracellulare stimola i recettori di membrana con afflusso transitorio nell'intracellula, innescando effetti biologici che riducono la crescita cellulare e ne aumentano la differenziazione.

Selenio

Il selenio è un oligoelemento essenziale, presente nei cereali, nelle carni di pesce, di pollo, di bovino e di suino; esiste in numerose forme organiche ed inorganiche con diversa biodisponibilità e distribuzione tissutale. In condizioni normali il selenio è una componente delle selenoproteine ed è coinvolto nei processi riduttivi dell'organismo. Gli enzimi glutatione-perossidasi selenio dipendenti riducono lo stress ossidativo da perossido di idrogeno e da idroperossidasi lipidiche e fosfolipidiche, generate *in vivo* dai radicali liberi. Dipendenti dal selenio sono anche gli enzimi citosolici tioredossina-riduttasi che modulano lo stress ossidativo da perossido di idrogeno e la sintesi di nucleotidi per il DNA. Si è ancora incerti sulla misura in cui questi meccanismi riduttivi

siano coinvolti nella prevenzione del cancro colico. Paradossalmente il complesso antiossidante tioredossina-dipendente protegge anche le cellule tumorali dagli stress ossidativi, riduce l'apoptosi e ne favorisce la crescita.

Recentemente si è osservato che l'effetto antitumorigeno del selenio si associa alla capacità di attivare il sistema proteico soppressore p53 modulandone la capacità di riparare ai danni del DNA.

Fibre vegetali (dietetiche)

Le fibre dietetiche costituiscono una componente strutturale (80-90%) delle cellule vegetali mature e sono rappresentate da un eterogeneo gruppo di carboidrati polisaccaridici non alfa-glucanici (emicellulose, cellulose, gomme, mucillagini, pectine, inuline) ed una sostanza non carboidratica, la lignina

A differenza di altri polisaccaridi alfa-glucanici digeribili (amidi, amilopectine, amidi modificati), le fibre dietetiche sono digerite solo in minima parte nel piccolo intestino dell'uomo; sono quindi metabolizzate in misura variabile dai batteri colici interagendo in maniera complessa con i processi fisiologici di assorbimento e di motilità del piccolo e del grosso intestino.

Si riconoscono attualmente quattro

tipi di fibre vegetali:

1) cellulose, costituite da catene polisaccaridiche non ramificate di 3000 o più molecole di D-glucosio; derivati semisintetici della cellulosa sono metilcellulosa e carbossimetilcellulosa, che rispetto al composto primitivo presentano una maggior resistenza alla degradazione batterica;

2) emicellulose di tipo A, costituite da polisaccaridi ramificati composti da diversi zuccheri (arabinosilani, xilani, galattosio, glucomannani, glucosio); le emicellulose di tipo B contengono anche acido uronico (galatturonico o glucuronico) che conferisce elevata idrofilicità;

3) composti peptici:

a) *le pectine*, sono costituite da mono o polisaccaridi da acido galatturonico e sono presenti nelle pareti delle cellule e nelle strutture intracellulari;

b) *le gomme (sterculia) e le mucillagini (psyllium, ispaghula)*, sono polisaccaridi e mucopolisaccaridi non strutturali (di riserva), costituiti da acido uronico finemente ramificato, che formano gli essudati vischiosi che si osservano danneggiando la corteccia di alcune piante;

4) lignine, composti non saccaridici costituiti da polimeri di fenilpropano.

Sulla base della loro solubilità in acqua, le fibre alimentari possono essere suddivise in:

1) fibre idrosolubili, pectine, gomme, mucillagini, alcune emicellulose (tipo B); in modo peculiare queste fibre sono caratterizzate da elevata viscosità, sono fermentate da batteri colici ed esplicano un moderato effetto massa, secondario a sviluppo della flora batterica;

2) fibre non idrosolubili, cellulose, alcune emicellulose (tipo A), lignine; a differenza delle precedenti non costituiscono gel viscosi, sono fermentate solo parzialmente (vedi oltre) ed esplicano un effetto massa diretto.

Le fibre alimentari (soprattutto quelle idrosolubili) possono essere sottoposte a iniziali processi di degradazione fisico-chimica già nel piccolo intestino. Nel colon invece sono metabolizzate in percentuale variabile da cellulasi batteriche, con produzione principalmente di acidi grassi a corta catena (SCFA - acidi grassi volatili), anioni del ciclo di Krebs, del ciclo di Lynen, acqua, anidride carbonica ed l'idrogeno e, da questi, metano, acido solfidrico ed acetato.

Questi processi fermentativi coinvolgono in diversa misura anche le fibre non idrosolubili. Le cellulose sono me-

tabolizzate in percentuali variabili dal 13 all'85% (media 58%), le emicellulose dall'1 al 90% (media 56%). Più controverso è il destino della lignina che secondo alcuni autori può essere metabolizzata in una percentuale di circa il 30%, ma che secondo altri risulta praticamente indigeribile e può spiegare un effetto inibitorio sul metabolismo di altri componenti delle fibre.

La variabilità delle concentrazioni di lignina nella dieta e della composizione della flora batterica colica può spiegare la notevole variazione dei valori sopra-descritti.

In ogni caso le fibre alimentari, sia integre sia digerite, possono interagire con la fisiologia dei diversi distretti del tratto gastroenterico.

Nello stomaco le fibre alimentari (pectine e gomme in particolare) riducono la velocità di svuotamento, condizionando un senso di ripienezza precoce utile in situazioni cliniche in cui sia necessario una riduzione dell'input calorico. Esplicano inoltre un'azione di legame dei sali biliari (cellulose, emicellulose e gomme) e di diluizione della secrezione acida e di pepsina (cellulose ed emicellulose).

Nel piccolo intestino (duodeno, digiuno, ileo) le fibre (soprattutto quelle solubili e molto viscosi come gomme,

mucillagini e pectine) svolgono un'azione complessa di: 1) modulazione della secrezione endocrina (colecistochinina, secretina, GIP o gastric inhibitory polypeptide, glucagone ed insulina); 2) diluizione, e quindi riduzione, della concentrazione di glucidi e lipidi; 3) aumento della velocità di transito; 4) azione trofica sull'epitelio villare con aumento del turn-over cellulare e dell'attività enzimatica (disaccaridasi); 5) modulazione dell'assorbimento villare, per un effetto "barriera" in grado di ritardare l'assorbimento di nutrienti dal lume intestinale.

Interessante è anche il ruolo delle fibre nel metabolismo dei minerali. In volontari sani, l'apporto di cellulose, di gomme e di pectine non influenza il metabolismo del calcio, del rame e dello zinco. L'assorbimento del manganese è invece ridotto dall'apporto di derivati sintetici della cellulosa (carbossimetilcellulosa). Controverso è il metabolismo del ferro. Da un'analisi degli studi disponibili, spesso contraddittori, si può evincere che l'assorbimento del metallo è inibito significativamente dalla crusca (costituita da cellulosa, emicellulosa e lignina) e, in minor misura, dalla emicellulosa, mentre non è in alcun modo influenzato dalle cellulose, dalle pectine o dalle gomme. Si è osservato anzi che l'apporto di gomma karaya induce un bilancio positivo di

tutti i minerali (ferro compreso).

Un discreto significato clinico riveste infine l'influenza delle fibre sul metabolismo lipidico (riduzione dell'assorbimento di colesterolo) attraverso meccanismi che prevedono:

- legame delle fibre solubili con i sali biliari e riduzione delle micelle lipidiche nella porzione prossimale del piccolo intestino;
- legame diretto con le molecole di colesterolo e riduzione dell'assorbimento attraverso l'azione di barriera sopramenzionata.

A questi meccanismi, infine, si aggiunge la capacità delle fibre di diluire gli acidi biliari nel colon e di facilitarne l'eliminazione fecale (vedi oltre).

Le fibre che esplicano un'azione ipolipemizzante più evidente sono quelle solubili (pectine e gomme). Controversa è invece l'azione delle fibre insolubili (crusca ad esempio) che non esplicano alcuna attività nel breve termine, ma che, secondo alcuni autori, potrebbero agire nel lungo termine attraverso un incremento della escrezione fecale dei sali biliari.

Il colon è l'organo in cui si esplica in particolare l'azione meccanica e biologica delle fibre con:

- aumento e idratazione della massa intraluminale;
- modificazione della composizione

della flora batterica;

- riduzione della concentrazione e aumento della escrezione fecale dei sali biliari;
- aumento della produzione di acidi grassi a corta catena (volatili) e di acido lattico;
- riduzione della pressione intraluminale;
- produzione di gas.

La stretta integrazione tra queste attività (tra le quali un ruolo particolare svolgono, come vedremo, gli acidi grassi a corta catena) si concretizza in aumento del volume, riduzione della consistenza delle feci e modulazione della velocità di transito. Schematicamente si possono ipotizzare due modalità: 1) la prima prevede l'idratazione del contenuto colico per la spiccata idrofilia della porzione di fibre non metabolizzate dai batteri, 2) il secondo meccanismo si basa sulla digestione batterica delle fibre, con perdita delle caratteristiche idrofiliche, ma con produzione di acidi grassi a corta catena che svolgono fra l'altro un'azione osmotica (effetto idroforico) e di fonte energetica per la flora batterica (aumento significativo della massa).

L'incremento del volume intracolico, per idratazione delle fibre e per massa batterica, determina distensione

di un segmento di colon con riduzione della pressione intraluminale e comparsa di attività motoria riflessa peristaltica.

A questa attività prevalente meccanica, si associano meccanismi biochimici complessi nei quali un ruolo molto importante svolgono gli acidi grassi a corta catena: i principali sono rappresentati dall'acetato (60%), dal propionato (20%) e dal butirrato (18%).

Gli SCFA derivano dal metabolismo dei carboidrati e in minor misura delle proteine. Il metabolismo delle fibre idrosolubili (pectine, gomme) nel colon destro, aumenta la concentrazione di acetato, mentre dalla fermentazione delle fibre non idrosolubili (lungo tutti i segmenti colici) deriva in particolare il butirrato. Si ritiene che la produzione giornaliera media di SCFA sia di 300-600 mM e sia influenzata non solo dalla composizione della dieta, ma anche dal pH, dall'idrogeno e dall'anidride carbonica intracolica.

Gli SCFA esercitano attività metaboliche complesse:

- richiamo di liquidi (azione come da lassativi osmotici);
- "nutrizionale" nei confronti della flora batterica, aumentandone la massa;
- riduzione del pH intraluminale, con secondaria inibizione della trasformazione batterica degli acidi biliari

primari in secondari (in particolare deossicolico e litocolico) e riduzione della solubilità di quest'ultimi.

Dopo assorbimento, attraverso un gradiente di concentrazione, che determina tra l'altro anche un recupero di sodio, cloro ed acqua, gli SCFA svolgono azioni complesse di:

- azione trofica sul colon per
 - rilasciamento delle arteriole intramurali,
 - aumento del flusso ematico,
 - aumento del flusso di O₂;
- azione trofica sul piccolo intestino, per
 - meccanismi ormonali (gastrina, peptide PYY),
 - meccanismi neuroormonali;
- azione prodifferenziativa
 - ruolo antineoplastico (?),
 - attività riparativa (?);
- aumento della velocità di transito colico che si realizza per
 - inibizione dell'attività motoria del colon prossimale,
 - stimolo dell'attività motoria dell'ileo terminale,
 - riduzione dell'attività di segmentazione del colon distale;
- azione ipocolesterolemizzante (?) e ipoglicemizzante (?).

Un cenno particolare merita il butir-

rato, importante metabolita degli SCFA, il cui ruolo biologico è ancora incerto; il “paradosso del butirrato” divide ancora gli studiosi tra chi sostiene un ruolo preventivo nei confronti del cancro e chi ne caldeggia un ruolo procarcinogenico in relazione alle diverse condizioni sperimentali, alla durata dell’assunzione, alla quantità assunta e alla interazioni con i grassi nella dieta.

La tabella 1 riassume alcune caratteristiche fisico-chimiche e fisiologiche delle fibre.

DIETA NELLA PRATICA CLINICA

CANCRO DEL COLON

Carne

Il ruolo delle carni (rosse in particolare) e dei grassi dietetici nelle patologie del colon è stato ed è attualmente considerato in particolare per quanto attiene al rischio di adenoma e di cancro colo-rettale. I risultati sono tutt’ora incerti e di difficile interpretazione per la

Tabella 1

Proprietà fisiologiche delle fibre

Tipo di fibra	Fonte	Proprietà fisico-chimiche	Effetti fisiologici
Cellulosa	Cereali Crusca Grano intero Prodotti integrali	Non digeribile Insolubile in acqua Assorbe acqua	↑ Massa fecale ↓ Tempo di transito intestinale ↓ Pressione colon
Emicellulosa	Cereali Grano Crusca Prodotti integrali	Parzialmente digeribile Insolubile in acqua (tipo A) Solubile in acqua (tipo B) Assorbe acqua	↑ Massa fecale ↓ Tempo di transito intestinale ↓ Pressione colon
Lignina	Verdure	Non digeribile Insolubile in acqua Assorbe sostanze organiche	↑ Massa fecale Lega colesterolo Lega carcinogenetici
Pectine	Frutta	Digeribili Solubili in acqua Mucillaginose	↓ Svuotamento gastrico ↓ Assorbimento zuccheri ↓ Assorbimento colesterolo
Gomme e mucillagini	Legumi	Digeribili Solubili Mucillaginose	↓ Svuotamento gastrico ↓ Assorbimento zuccheri ↓ Assorbimento colesterolo

stretta interazione tra i due componenti dietetici (non è facile assumere carni rosse senza grassi) e tra questi e l'apporto calorico giornaliero.

Per quanto attiene al consumo di carni rosse, le informazioni derivano essenzialmente da studi coorte e caso-controllo.

Una revisione dei 16 studi coorte disponibili circa il possibile ruolo delle carni rosse, ha fornito dati discordanti: in otto studi si è evidenziato un rischio relativo di ammalare di cancro superiore ad 1,5 od, in ogni caso statisticamente maggiore di 1,0; nei rimanenti studi il rischio variava in modo non significativo da 0,75 ad 1,5; in ogni caso in nessun studio venne osservata una significativa riduzione del rischio, a valori inferiori a 0,75. Ulteriore confusione deriva dai risultati di uno studio condotto tra i componenti della setta religiosa degli Adventisti del Settimo Giorno: nell'indagine si è osservato un maggior rischio di cancro sia per le carni rosse sia per le carni bianche.

Non dissimili dai dati soprariportati sono i risultati osservati in studi caso-controllo condotti in Europa, negli Stati Uniti, in Sud America e in Australia con criteri di indagine non univoci (valutazione dell'incidenza di cancro oppure di polipi) e con l'apporto di diversi tipi di

carne rossa (manzo, maiale, ovina) in varia quantità. Solo nel 60% degli studi si è osservato un aumento di rischio di cancro, soprattutto rettale e in particolare nelle donne. Un'analisi dettagliata del rischio relativo, ha evidenziato in 47 degli 86 studi un rischio relativo maggiore di 1,5 od in ogni caso significativamente superiore ad 1; in 31 studi il rischio relativo variava, in modo non significativo, da 0,75 ad 1,5, mentre in otto indagini, l'apporto di carne sembrava evidenziare un effetto protettivo con rischio relativo significativamente inferiore a 1.

Si è suggerito che anche le modalità di conservazione o di cottura delle carni possano influenzare il rischio di cancro del colon. I risultati tuttavia non sono convincenti. Solo in cinque dei nove studi che hanno valutato lo specifico argomento si è dimostrato un maggior rischio significativo di cancro (del retto in particolare) con carni ben cotte alla brace; negli altri studi non si è osservata alcuna associazione.

Sulla base delle esperienze attuali è pertanto lecito affermare che è a tutt'oggi priva di validi apporti scientifici l'affermazione fatta circa 10 anni fa dal World Cancer Research Fund di limitare l'apporto di carni e di non superare in ogni caso gli 80 grammi al giorno. È si-

gnificativa a tal proposito l'osservazione che negli ultimi 30 anni (periodo di osservazione sufficientemente lungo) l'incidenza di cancro nel colon è risultata sostanzialmente invariata nei paesi anglosassoni e nelle popolazioni con dieta mediterranea, nonostante un progressiva riduzione di apporto di carne nei primi e un aumento nelle popolazioni mediterranee.

Grassi

Nell'uomo, il ruolo dei grassi nella dieta è ancora dibattuto. Tra gli elementi che impediscono una corretta e univoca interpretazione dei dati epidemiologici osservazionali, nonché l'attuazione di studi prospettici controllati, è da segnalare la stretta interazione dei grassi dietetici con altri due fattori ritenuti a rischio di cancro del colon: le carni e l'apporto calorico giornaliero. In un'analisi combinata di studi caso-controllo inerenti a 5300 pazienti e 10500 controlli di diverse aree geografiche, non si è documentato alcun aumento significativo di cancro del colon in relazione al grasso alimentare, dopo correzione per l'apporto calorico totale. Inoltre, in una successiva sub-analisi non si è evidenziato alcuna correlazione tra dieta lipidica e localizzazione anatomica del cancro.

In cinque studi coorte e in 14 studi caso-controllo si è inoltre valutato il ruolo dei grassi saturi rispetto a quelli insaturi. Sono state osservate significative differenze tra i vari studi, in relazione non solo alle variabili sopramenzionate, ma anche al sesso e all'area geografica; i risultati pertanto non sono conclusivi.

Nel complesso, tra i 19 studi caso-controllo e coorte disponibili, 11 hanno dimostrato un maggior rischio associato a un più elevato apporto di grassi saturi, due hanno evidenziato una relazione inversa e i rimanenti nessuna correlazione.

Si è ipotizzato anche un possibile ruolo dannoso dell'apporto prevalente di grassi poliinsaturi (PUFA) di origine vegetale (margarina, oli vegetali non d'oliva) rispetto a quelli monosaturi (prevalenti nell'olio d'oliva). Depongono in tal senso dati sperimentali in animali e l'osservazione che i PUFA sono facilmente soggetti a fenomeni ossidativi con formazione di radicali liberi. Non esistono tuttavia chiare evidenze epidemiologiche nell'uomo; in un ampio studio coorte, non si è evidenziato un maggior rischio da parte di una dieta ricca di grassi poliinsaturi, ma si è evidenziato un effetto protettivo con una dieta ricca di grassi monosaturi. Sarebbe quindi

raccomandabile la sostituzione di alimenti in cui gli acidi grassi mono o poliinsaturi sono ugualmente rappresentati con una dieta ricca di olio d'oliva, che presenta un favorevole rapporto tra acidi grassi monosaturi e poliinsaturi (5:1) ed è ricco di antiossidanti, come ad esempio lo squalene.

Quali conclusioni si possono pertanto evincere dalle attuali esperienze con la carne e con i grassi? Probabilmente solo le carni conservate o quelle sottoposte a particolari cotture possono associarsi ad un aumento non significativo del rischio di cancro colico; in tal senso si comportano anche i grassi dietetici saturi piuttosto che quelli insaturi. In ogni caso va ribadito che né le proteine totali né i grassi totali o saturi sembrano svolgere un ruolo carcinogenetico primario.

Bilancio energetico

Come si è visto, il ruolo (co)carcinogenetico dei singoli macronutrienti della dieta (carni, grassi animali o zuccheri raffinati) è controverso; sicuramente più definito è il ruolo di un eccesso di apporto calorico e di una ridotta attività fisica determinanti un bilancio energetico positivo, con incremento progressivo dell'indice di massa corporea (BMI) fino all'obesità. Studi trasversali e prospet-

ti hanno chiaramente dimostrato un ruolo favorente dell'obesità sul cancro del colon, con un rischio relativo superiore a 2; il rischio è più evidente negli uomini e nelle donne in postmenopausa e più facilmente correlato all'accumulo di grasso nell'addome con adiposità periviscerale piuttosto che in altre sedi corporee. Allo stesso modo, una ridotta attività fisica determina un significativo aumento del rischio di cancro del colon, ma non del retto. Depongono in tal senso i risultati di più di 50 indagini epidemiologiche che hanno documentato una riduzione del 50% di rischio di cancro colico nei soggetti più attivi fisicamente. Obbiezioni sono state sollevate circa il fatto che, non infrequentemente, una maggior attività fisica si accompagna a un miglior stile di vita con riduzione di pasti abbondanti e maggior apporto di fibre vegetali; sembrerebbe tuttavia che l'attività fisica costituisca un fattore protettivo di per sé, indipendente da altre variabili. In ogni caso il rischio di cancro in coloro che hanno un bilancio calorico nettamente positivo, negli obesi e in quelli che svolgono un'attività fisica limitata è ben definito per l'uomo, ma non per la donna. In una popolazione di entrambi i sessi, con le tre caratteristiche di cui sopra associate, si è osservato un rischio relativo

(RR) di 3,4 (IC 95% 2,1-5,4), completamente giustificato dal fatto che il RR nei soli maschi era di di 7,2 (IC 95% 3,4-5,2). In ogni caso l'associazione sarebbe presente per il cancro del colon, ma non per quello del retto.

Vegetali

I complessi presupposti teorici circa la presunta attività antitumorigena dei vegetali (frutta e verdura) giustificano i risultati discordanti sia degli studi osservazionali (caso-controllo e coorte) sia degli studi "interventistici", nei quali cioè si osservato l'effetto di supplementi dietetici di vegetali e di antiossidanti sul rischio di comparsa di adenomi del colon che, in ogni caso, costituiscono obiettivi secondari e che non correlano con certezza con il rischio di cancerizzazione.

Nella maggioranza degli studi caso-controllo si è osservata una relazione inversa tra apporto di verdura e frutta e rischio di cancro del colon, con una riduzione di circa il 50% della malattia nei pazienti con elevato apporto di vegetali. Al contrario, i risultati di studi prospettici sono contrastanti se non tendenzialmente negativi; le esperienze con risultati positivi, come ad esempio quella condotta in 69000 donne scandinave per un periodo di circa 10 anni, hanno documentato significative diffe-

renze solo nei casi estremi di abitudini alimentari, con un significativo maggior rischio di cancro tra pazienti che assumevano 50 grammi di vegetali al giorno (dose veramente minima) e pazienti che assumevano porzioni regolari di vegetali di almeno 600-700 grammi.

Fibre dietetiche

A dispetto dei presupposti teorici, il ruolo clinico delle fibre dietetiche nella prevenzione del cancro del colon è inconsistente. I risultati di osservazioni epidemiologiche sono di difficile interpretazione, in quanto i soggetti in cui si è documentato un'apparente relazione inversa tra apporto di fibre e cancro del colon appartengono ad aree geografiche depresse e sono caratterizzati da un minor apporto calorico, da una minor incidenza di obesità e da una maggiore attività fisica, fattori in grado di influenzare il rischio cancerogeno indipendentemente dalle fibre dietetiche

In effetti, a differenza dei vegetali, sia in studi caso-controllo sia in studi coorte condotti fino al 2000 non si è osservato un chiaro effetto protettivo delle fibre; solo confrontando i casi con l'apporto di fibre più elevato (>35 g al giorno) con controlli con l'apporto di fibre più basso (<10 g al giorno) si è potuto osservare una significativa riduzio-

ne di rischio di cancro. Dal punto di vista pratico, va sottolineato che per introdurre 35 gr di fibre al giorno, occorre assumere almeno 200 g di pane integrale (circa 16 g), 200 g di patate (circa 7 g), 250 g di verdure (circa 7 g) e 250 g di frutta (circa 5 g); il volume di tali alimenti è tale da indurre una significativa riduzione di altri alimenti ad elevato contenuto calorico e in grado di alterare il metabolismo dell'insulina! I risultati degli studi disponibili sino al 2000 sono stati analizzati in una meta-analisi Cochrane che non ha evidenziato alcun effetto utile preventivo di supplementi di fibre.

Successivamente alla metaanalisi, sono comparsi risultati di ampi studi coorte statunitensi ed europei con risultati contraddittori anche dopo aggiustamento per altri fattori confondenti. In alcune esperienze, anzi, si è osservato una relazione positiva tra apporto di fibre e cancro del colon. Emblematici sono i risultati ottenuti in tre estesi studi coorte attuati negli USA e in Europa. Il primo studio statunitense, condotto in personale ospedaliero di sesso femminile per una durata di 16 anni, non ha evidenziato alcun effetto protettivo delle fibre sul cancro del colon. Nell'altro studio statunitense vennero invece osservati risultati positivi per quanto attie-

ne alla riduzione di adenomi (che sono tuttavia markers surrogati di cancro del colon). Particolarmente utili si dimostrerebbero le fibre derivate dal grano, dai cereali e dalla frutta. Nell'esperienza europea venne documentata una significativa minor incidenza di cancro del colon, ma non del retto, nei soggetti situati nel più alto quintile di apporto di fibre rispetto a quelli situati nel quintile più basso. Non si è notata alcuna differenza tra il tipo di fibre assunte (cereali, vegetali, legumi o frutta).

Quale conclusioni si possono trarre quindi dalle esperienze attuali con i vegetali e con le fibre alimentari? Indubbiamente le diete ricche di frutta, di verdura e di fibre vegetali sono utili nella prevenzione di malattie metaboliche e cardiovascolari; sorprendentemente tuttavia una significativa riduzione del cancro del colon non rientra tra questi risultati. In ogni caso la American Gastroenterological Association raccomanda un apporto giornaliero non inferiore ai 35 grammi di fibre crude ottenute da frutta, verdure, cereali integrali. È importante sottolineare, come emerge dalle osservazioni epidemiologiche, che dosi più basse non sono utili e che è necessario iniziare già in età giovanile, prima dei 30 anni, meglio ancora se in età infantile, con un apporto giornaliero basa-

le di 5 grammi, cui va aggiunto 1 grammo di fibre per ogni anno di vita del bambino.

Vitamine e minerali

Le informazioni disponibili circa il ruolo preventivo degli antiossidanti riflettono nella sostanza le incertezze concernenti l'utilizzo della frutta e della verdura che degli antiossidanti costituiscono la fonte principale. In generale le sperimentazioni condotte con l'impiego di vitamina C, vitamina E e carotenoidi, hanno fornito risultati contrastanti nella prevenzione degli adenomi e del cancro del colon. In particolare le sperimentazioni più significative per ampiezza di popolazione e durata del periodo di osservazione non hanno evidenziato alcun risultato utile. Curiosamente lo studio più ampio, condotto in 15000 maschi finlandesi con supplementi di tocoferolo e betacarotene, ha evidenziato un incremento significativo del 66% degli adenomi del colon e una riduzione non significativa, del 16%, dei cancri del colon.

Diversamente dagli altri antiossidanti, risultati positivi si sono osservati in uno studio attuato con supplementi di selenio; la riduzione osservata del 50% circa del rischio di cancro colico è indubbiamente importante, ma è merite-

vole di ulteriori conferme in altre esperienze a tutt'oggi in corso.

Certamente interessanti sono i risultati osservati circa il ruolo preventivo dei folati nella dieta. Studi caso-controllo e studi coorte hanno suggerito che basse concentrazioni della vitamina (<200 mcg al giorno) si associano ad un maggior rischio di adenomi e di cancro colico; al contrario, l'apporto di folati (>400 mcg al giorno) sembra ridurre significativamente il maggior rischio di cancro nei soggetti con familiarità positiva per cancro del colon. Il raggiungimento della dose minima utile sarebbe tuttavia possibile solo con supplementi farmacologici (preparati multivitaminici ad esempio), l'apporto alimentare della vitamina non è infatti sufficiente per una profilassi efficace.

Ancora da definire è il ruolo del calcio. Le evidenze sperimentali ed epidemiologiche, pur suggestive, non sono conclusive. Studi controllati contro placebo hanno dimostrato che il calcio, alla dose di 2000-3000 mg al giorno per 3-4 anni, è in grado di ridurre il rischio di comparsa di adenomi. Le informazioni circa la prevenzione del cancro derivano da una sottoanalisi di uno studio controllato concernente il ruolo delle fibre dietetiche: il calcio ridurrebbe il rischio di cancro del colon distale ma

non del colon prossimale. Pertanto i risultati disponibili non sono tali da giustificare l'utilizzo generalizzato di supplementi dietetici del minerale.

In conclusione, quali indicazioni dietetiche si possono suggerire anche nell'adulto e nell'anziano per ridurre il rischio di comparsa o l'evoluzione negati-

va di alcune patologie organiche e funzionali del colon? La tabella 2 raccoglie alcuni suggerimenti pratici che derivano dalle esperienze terapeutiche e dagli studi osservazionali.

Tabella 2

Alcune buone regole di vita e alimentari per ridurre il rischio di cancro del colon

1) Evitare l'obesità e un eccessivo aumento di peso in età adulta

(L'obesità fin dall'età giovanile e l'aumento di peso in età adulta, anche se non tale da determinare obesità, rappresentano un ben definito fattore di rischio).

2) Attuare un'attività fisica moderata-vigorosa per almeno 30 minuti al giorno

(Esistono forti evidenze che l'attività fisica è un fattore indipendente di prevenzione del cancro del colon).

3) Consumare frutta o verdura almeno 5 volte al giorno

(Esistono evidenze che l'apporto frequente di frutta e verdura può ridurre il rischio di tumori del tratto digestivo e possibilmente anche del colon. Le patate fritte o al forno, ancorché classificate come vegetali, non hanno alcun effetto profilattico).

4) Moderare, ma non abolire, l'apporto di carni rosse, sostituendole con pollame, pesci, legumi

Moderazione nell'apporto giornaliero di formaggi

(Le evidenze a favore del ruolo procarcinogeno delle carni rosse sono contraddittorie; le carni rosse, tuttavia, sono in genere più ricche di grassi e, se introdotte in eccesso, possono contribuire più facilmente all'instaurarsi di una sindrome metabolica, noto fattore di rischio di cancro del colon).

5) Limitare l'apporto di vino a 1 bicchiere al giorno per le donne e a 2-3 bicchieri per gli uomini

(Esistono evidenze che l'alcol possa costituire fattore di rischio di cancro del colon per effetto diretto o per competizione con l'acido folico).

6) Introdurre alimenti ricchi in selenio e acido folico, con eventuale ricorso a supplementi farmacologici

(Il ruolo del selenio e, in particolare, dell'acido folico nella prevenzione del cancro del colon è ben definito, anche se le dosi utili sono superiori a quelle ottenute con una dieta).

7) Favorire l'apporto di alimenti integrali rispetto a quelli raffinati

(Non esiste probabilmente un effetto protettivo diretto delle fibre; è provato tuttavia che un maggior apporto di fibre si correla ad un minor introito calorico e a un minor rischio di sindrome metabolica)

DIVERTICOLOSI

I meccanismi patogenetici della diverticolosi del colon sono ancora oscuri, anche se si ipotizza un'interazione tra caratteristiche genetiche, struttura del colon, motilità intestinale e dieta.

Studi sperimentali negli animali e osservazioni epidemiologiche nell'uomo hanno associato il rischio di malattia diverticolare a un ridotto apporto di fibre vegetali, sottolineando l'importanza della ipotesi dietetica. Le evidenze cliniche, od ottenute in studi controllati di pazienti con diverticolosi verso soggetti sani, sono tuttavia conflittuali. Il meccanismo esatto è a tutt'oggi sconosciuto, anche se si è documentato che un ridotto volume fecale, oltre a condizionare un aumento del tempo di transito, si associa a un incremento della pressione intraluminale, anello forse importanti della catena patogenetica.

In realtà esistono evidenze crescenti che il fattore eziologico prevalente sia legato a un difetto genetico che induce un progressivo accumulo (età-correlato) di elastina nelle tenie coliche, con contrazione eccessiva della muscolatura circolare e riduzione del lume colico. In questo contesto, la dieta povera di scorie vegetali potrebbe svolgere un ruolo favorente, riducendo ulteriormente il lu-

me del colon e favorendo l'assorbimento di prolina, precursore dell'elastina. Un ulteriore elemento a favore di un possibile ruolo patogenetico della dieta è l'osservazione che i pazienti con diverticolosi sintomatica presentano una ridotta escrezione di beta-sitosterolo, indice sensibile di consumo di vegetali.

Dalle osservazioni epidemiologiche e sperimentali si evince quindi che una dieta con un apporto equilibrato di fibre vegetali (in particolare frutta e verdura) può essere utile per prevenire o ritardare la comparsa di diverticolosi colica e, in ogni caso, è indicata anche nei pazienti con diverticolosi conclamata. In questi pazienti si è documentato un buon effetto nella correzione della stipsi, mentre controverso è il ruolo nel miglioramento della sintomatologia algica addominale.

Va ribadito il concetto che i diverticoli colici non controindicano l'assunzione di fibre; solo nel caso di diverticolite acuta o di substenosi colica conseguente a fenomeni cicatriziali post-diverticolitici, le fibre alimentari vanno abolite.

È ampiamente diffuso nella pratica clinica il concetto che alcuni tipi di frutta e verdura (in particolare i frutti o le verdure ricchi di semi) siano a maggior rischio di complicanze da ingombro di-

verticolare. È di riscontro comune quindi il consiglio di evitare in ogni caso semi di cumino, semi di segale, semi di papavero, noci, granoturco soffiato, comeri, fragole, fichi, pomodori e kiwi. Non esiste tuttavia nessuna dimostrazione scientifica a sostegno di questa restrizione, il cui unico risultato è quello di peggiorare la qualità di vita dei pazienti, ma non di prevenire episodi di diverticolite.

Al contrario, va sottolineato il concetto che altri costituenti della dieta possono svolgere un ruolo causale nell'insorgenza della diverticolosi e dei sintomi correlati. L'apporto eccessivo di carni bovine od ovine, associate ad un eccesso di alimenti raffinati, può essere un fattore indipendente di rischio di diverticoli; il metabolismo delle proteine da parte dei batteri colici determinerebbe ad esempio la formazione di sostanze ad effetto spasmizzante, con aumento della pressione intracolica.

SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE

Le cause della sindrome da intestino irritabile (IBS) sono ancora sconosciute; si sono ipotizzati diversi fattori etiologici: alimentari, infettivi, psicologi-

ci, neuroormonali

Le numerose e continue attenzioni a possibili errori dietetici, scaturiscono dall'osservazione che disturbi gastroenterici postprandiali sono comuni nei pazienti con IBS e facilmente attribuiti alla quantità e alla qualità degli alimenti ingeriti. In particolare, nei soggetti con IBS ad impronta prevalentemente diarroica o con meteorismo persistente, i sintomi sono stati associati, di volta in volta, a carboidrati semplici o complessi (fibre), grassi, caffè, alcolici, soft drinks, alimenti o voluttuari a elevato contenuto di sorbitolo e fruttosio. Nelle forme di IBS a prevalente impronta stitica è pressochè automatico l'assunto da parte dei medici e, meno sovente, dei pazienti, di una ridotta assunzione di fibre alimentari, con conseguente invito a un'integrazione rapida con frutta e verdura o con alimenti a elevato contenuto di fibre prevalentemente insolubili (cereali integrali) in almeno il 40% dei casi e con composti a base di fibre solubili (*psyllium* ad esempio) nel 15-20% dei casi.

Allo stato attuale esistono tuttavia poche dimostrazioni a sostegno di un rapporto patogenetico tra singoli componenti della dieta e sindrome dell'intestino irritabile.

Allo stesso modo, le evidenze

scientifiche da sperimentazioni ben condotte circa il ruolo terapeutico di modificazioni dietetiche o di diete da esclusione sono scarse e poco convincenti. Per quanto concerne le fibre, nonostante il presupposto teorico che le fibre possano migliorare il transito colico con meccanismo legato a fermentazione batterica e produzione di SCFA (fibre solubili) o per semplice effetto massa (fibre insolubili), revisioni sistematiche della letteratura hanno fornito una evidenza limitata e non univoca circa un possibile ruolo terapeutico nella sindrome dell'intestino irritabile; certamente le fibre hanno un effetto favorevole nelle forme a stipsi prevalente, ma possono aumentare il dolore addomina-

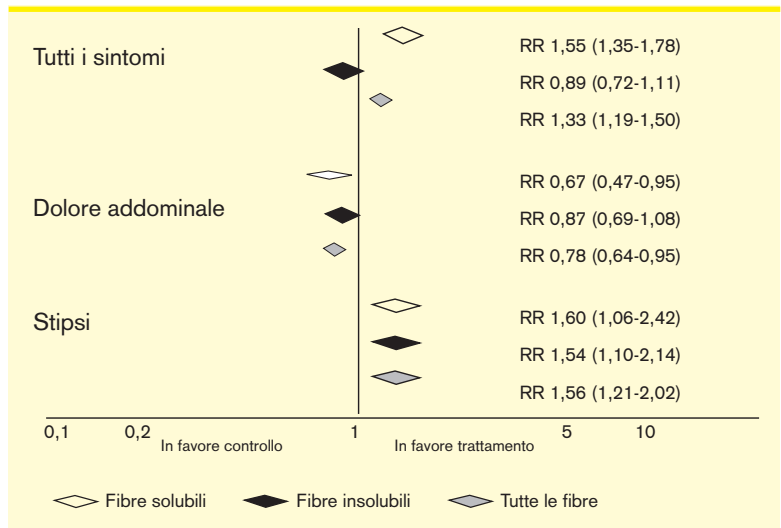
le in una percentuale significativa di soggetti (Figura 1).

In particolare, mancano chiare informazioni sul tipo di fibre più efficaci (o meno fastidiose): i migliori risultati sono stati osservati con le fibre solubili, utili nel migliorare il transito colico ma non la sintomatologia dolorosa; le fibre insolubili sono risultate simili al placebo come efficacia, ma superiori come effetti collaterali (dolore e meteorismo). Le diete con elevato apporto di fibre insolubili sono, pertanto, meno tollerate delle normali diete con equilibrato apporto di frutta e verdura.

Il significato dei provvedimenti dietetici presi singolarmente nella gestione dell'intestino irritabile è quindi molto

Figura 1

Le fibre hanno un effetto variabile nella sindrome dell'intestino irritabile. In particolare le fibre insolubili, utili per correggere la stipsi, possono peggiorare le altre manifestazioni soggettive in questi pazienti. RR: rischio relativo



scarso; le attenzioni alimentari vanno considerate in un contesto terapeutico pluricomportamentale, nel quale un atteggiamento empatico e non puramente didascalico e prescrittivo da parte del medico svolge un ruolo importante. Di fronte ad un paziente con sindrome dell'intestino irritabile è necessario spiegare brevemente e con termini elementari la base fisiopatologica dei disturbi (alterazione della sensibilità viscerale, rallentamento o accelerazione del transito intestinale ecc). È anche utile identificare e correggere eventuali errori alimentari (ad esempio scarsa assunzione di liquidi, apporto eccessivo di carne e di grassi), sollecitare, nei casi con inadeguato apporto, l'assunzione di fibre vegetali con un rapporto equilibrato tra quelle solubili e quelle insolubili o, al contrario, modulare gli eccessi illustrandone gli effetti collaterali in termini di aumento di meteorismo, distensione addominale e flatulenza. Nei soggetti con meteorismo marcato, può essere raccomandata la riduzione di alimenti ricche in fibre solubili (ad esempio i legumi) che determinano produzione abbondante di gas.

Di particolare rilievo è il problema delle eventuali intolleranze (tra cui latte e derivati, carne o cereali di varia qualità) e di presunte allergie alimentari la-

mentate da un'elevata percentuale di pazienti (20%, almeno nella popolazione anglosassone), ma in realtà oggettivabili solo in una minoranza (inferiore al 2%). Prima di instaurare provvedimenti dietetici inutilmente restrittivi o di iniziare costosi test di allergie alimentari (di cui spesso sfugge il significato clinico) è buona prassi consigliare al paziente di mantenere una dieta equilibrata dal punto di vista qualitativo e di eliminare gli alimenti che risultano fastidiosi sulla base dell'esperienza individuale e non di quella di "parenti e amici" o di medici poco preparati. Nei casi più complessi può essere utile consigliare di tenere un diario per i 15 giorni successivi al primo incontro, annotando tipo di sintomi e alimenti assunti, per cercare di identificare i cibi mal tollerati. In quella minoranza di soggetti in cui sussistano dubbi di un rapporto tra ben definiti alimenti e disturbi soggettivi, non altrimenti risolvibili, può essere utile attuare diete di esclusione. In pochi studi controllati, meritevoli di ulteriori conferme, si è documentato che una percentuale tra il 50 e il 75% di soggetti con sindrome dell'intestino irritabile, presentava un miglioramento dopo una dieta di esclusione (eliminati latte e latticini, cereali, agrumi, patate, the, caffè, alcol, additivi e conservanti) per 7-21 giorni. Nei soggetti in

cui i sintomi scomparivano durante tale periodo, venivano reintrodotti gradualmente i vari alimenti; in tal modo, in una percentuale tra il 67 e l'81% si poteva identificare l'alimento o gli alimenti non tollerati e instaurare una dieta da esclusione selettiva con un miglioramento persistente nel 90% circa dei casi.

INTOLLERANZA AL LATTE, METEORISMO

L'intolleranza al latte è una condizione clinica associata a malassorbimento del disaccaride lattosio, per deficit dell'enzima lattasi. L'intolleranza primaria, non associata cioè ad altre patologie organiche dell'intestino tenue, è un disturbo essenzialmente funzionale, ma può indurre sintomi intestinali (meteorismo, flatulenza, diarrea) che si sovrappongono a quelli dell'intestino irritabile in una percentuale variabile dal 30 al 50% dei casi.

La diagnosi di intolleranza può essere posta sia con un'indagine funzionale (test lattosio), sia su base clinica con anamnesi accurata, eventualmente confortata dai risultati di un test alimentare di eliminazione del lattosio per un periodo di almeno 2 mesi. Nei soggetti con dimostrata intolleranza, una dieta

che preveda la riduzione o l'abolizione del latte e dei suoi derivati (formaggi freschi in particolare) può essere utile in circa il 50% dei casi. Certamente, nel paziente anziano, deve essere attuato un bilancio tra benefici e costi di un regime alimentare privo di latte e derivati. Una conseguenza negativa è rappresentata ad esempio da un ridotto apporto di calcio; una buona alternativa è costituita pertanto dall'impiego di latte a scarso contenuto di lattosio oppure di yogurt; va inoltre chiarito il concetto che l'intolleranza si manifesta prevalentemente con dosi di lattosio superiori ai 3-4 g e che, pertanto, nella maggior parte dei casi l'apporto di 100 g al giorno di latte (con un contenuto di lattosio medio non superiore a 4 g), oppure di formaggi diversi da quelli freschi può essere sostanzialmente privo di effetti indesiderati.

Il meteorismo è una manifestazione di frequente riscontro clinico che si associa sia a disturbi organici sia a manifestazioni funzionali del piccolo e grosso intestino. Un cenno particolare merita il meteorismo funzionale, per le significative implicazioni dietetiche, spesso irrazionali, che il sintomo comporta. Nei confronti di un paziente che riferisce meteorismo va innanzitutto chiarito se si tratta di una vera condizione di aumento di produzione di gas intestinale (idroge-

no e metano) o di ipersensibilità viscerale con abnorme percezione di volumi di gas intestinale per altro normali. Nei pazienti con accertata produzione di gas, per squilibrio di flora batterica o per abnorme presenza di composti fermentescibili, sono utili raccomandazioni dietetiche che riducano l'apporto di alimenti che favoriscono la produzione di gas (Tabella 3).

Giova ricordare che le fibre idrosolubili tendono a produrre più gas di quelle non idrosolubili e che alcuni zuccheri, sorbitolo e fruttosio, ampiamente utilizzati nell'industria alimentare quali dolcificanti, presentano un assorbimen-

to scarso (sorbitolo) o facilmente saturabile (fruttosio), con conseguente concentrazione nell'intestino e fermentazione da parte della flora batterica.

STIPSI SEMPLICE

È opinione comune che la stipsi semplice, in particolare la forma da rallentato transito intestinale, sia costantemente associata a un ridotto apporto di fibre vegetali. La realtà clinica è complessa. Osservazioni epidemiologiche hanno evidenziato, ad esempio, che l'apporto di fibre in soggetti stitici è me-

Tabella 3

**Ruolo dei principali
alimenti nella
produzione di gas
intestinali**

Alimenti scarsamente flatulogenici

Carne
Pollame
Pesce
Uova
Carboidrati: riso, popcorn, patatine di granoturco
Vegetali: lattuga, broccoli, cavolfiori, asparagi
Frutta: frutti di bosco, uva, meloni, nocciole
Cioccolato

Alimenti mediamente flatulogenici

Patate
Melanzane
Succhi di frutta
Mele
Grano
Prodotti di pasticceria

Alimenti fortemente flatulogenici

Verdure: fagioli, cavolini di Bruxelles, cipolle, sedano, carote
Frutta: uva passa, succo di prugne, albicocche
Germe di grano

diamente sovrapponibile ai controlli asintomatici e che supplementi di pari quantità di scorie vegetali inducono un più significativo aumento del volume fecale nei soggetti normali rispetto agli stitici. Questi dati possono giustificare la frequente difficoltà di una gestione puramente dietetica della stipsi da rallentato transito.

In ogni caso, il consiglio di una dieta ricca di scorie rappresenta il primo ed il più semplice provvedimento per la profilassi ed il trattamento della stipsi. L'apporto minimo di 30-35 g al giorno di fibre rappresenta la condizione necessaria per ottenere un aumento della idratazione e del volume fecale e una riduzione del tempo di transito colico. In questo senso, particolarmente efficaci sono gli elementi ricchi di emicellulose, in particolare i cereali integrali. Meno efficaci risultano i legumi e i frutti ricchi in cellulosa, meno idrofila della emicellulosa. La tabella 4 fornisce informazioni utili per valutare il contenuto medio di fibre di numerosi alimenti e per impostare un'adeguata alimentazione

Dal punto di vista pratico va sottolineato che i cereali integrali e ricchi di acqua sono da preferire a quelli raffinati e allo stato secco. La crusca di frumento è da preferire a quella di altri cereali (avena, orzo ad esempio); si è docu-

mentato che, a parità di peso, la crusca di grano determina un aumento del volume fecale del 130%, mentre cavoli, carote e mele determinano incrementi rispettivamente del 70%, 60% e 40%; 20 grammi al giorno di crusca possono essere sufficienti per ridurre il tempo di svuotamento del colon.

I presupposti teorici circa l'utilità della crusca di grano sono spesso vanificati nella pratica clinica dagli effetti indesiderati, in particolare distensione addominale e meteorismo che possono ridurre significativamente la collaborazione del paziente. È buona norma consigliare un'introduzione graduale della fibra, con l'obiettivo di raggiungere la dose efficace in almeno 2 mesi; nei casi particolarmente difficili un buon compromesso è rappresentato dalla riduzione di cereali integrali con introduzione di sostanze formanti massa, altamente idrofile: ad esempio psyllium, sterculia, calcio policarbofilo.

Nonostante i risultati di osservazioni epidemiologiche che negano una riduzione dell'apporto di liquidi nei soggetti stitici rispetto ai controlli sani, è indubbio che una adeguata introduzione di liquidi (almeno 1,5 litri al giorno) rappresenta un importante complemento alla dieta per consentire una più efficace idratazione delle feci.

Tabella 4

Contenuto di fibre riferite a porzioni alimentari standard

Cereali	Dose media	Fibre (g)
All-Bran	1/3 porzione	8,5
Cheerios	1/4 porzione	1,1
Corn Bran	2/3 porzione	5,4
Corn Flakes	1/4 porzione	0,3
40% Bran	3/4 porzione	4,0
Graham Crackos	3/4 porzione	1,7
Crusca al miele grezzo	7/8 porzione	3,1
Nutri-Grain, orzo	3/4 porzione	1,7
Nutri-Grain, granoturco	3/4 porzione	1,8
Nutri-Grain, riso	3/4 porzione	1,8
Nutri-Grain, grano	3/4 porzione	1,8
100% Crusca	1/2 porzione	8,4
100% Cereali naturali	1/4 porzione	1,0
Avena (per cottura normale o rapida)	3/4 porzione	1,6
Crusca ed uva passa	3/4 porzione	4,0
Rice Krispies	1 porzione	0,1
Shredded Wheat	2/3 porzione	2,6
Special Kellogg's	1/3 porzione	0,2
Germe di grano	1/4 porzione	3,4
Vegetali cotti		
Asparagi	1/2 porzione	1,0
Broccoli	1/2 porzione	2,2
Cavolini Bruxelles	1/2 porzione	2,3
Cavolo (rosso, bianco)	1/2 porzione	1,4
Carote	1/2 porzione	2,3
Cavolfiori	1/2 porzione	1,1
Chicchi di granoturco	1/2 porzione	2,9
Cavolo riccio	1/2 porzione	1,4
Pastinaca	1/2 porzione	2,7
Patate (con buccia)	1 porzione	2,5
Patate (senza buccia)	1 porzione	1,4

L'obiettivo è di introdurre da 25 a 35 grammi al giorno di fibre. Si cerchi di raggiungere lo scopo con incremento regolare di fibre da vari alimenti. Le carni e i formaggi non forniscono fibre. Gli alimenti ricchi in fibre sono in genere poveri di grassi.

Porzione: circa 200 g o 200 ml pari a 8-10 cucchiari da minestra

Vegetali cotti	Dose media	Fibre (g)
Spinaci	1/2 porzione	2,1
Patate dolci	1/2 porzione	1,7
Rape	1/2 porzione	1,6
Zucchine	1/2 porzione	1,8

Vegetali crudi	Dose media	Fibre (g)
Fave	1/2 porzione	1,5
Sedano	1/2 porzione	1,1
Cocomero	1/2 porzione	0,4
Lattuga	1 porzione	0,9
Funghi	1/2 porzione	0,9
Cipolle	1/2 porzione	0,9
Pepe verde	1/2 porzione	0,5
Spinaci	1 porzione	1,2
Pomodori	1 porzione	1,5

Frutta	Dose media (porzione o numero)	Fibre (g)
Mela (con buccia)	1 porzione	3,5
Mela sbucciata	1 porzione	2,7
Albicocche	3	1,8
Albicocche secche	5	1,4
Banana	1	2,4
Mirtilli	1/2 porzione	2,0
Melone	1/4 melone	1,0
Ciliege	10	1,2
Pompelmo	1/2	1,6
Grani d'uva	20	0,6
Arancia	1	2,6
Pesche (con buccia)	1	1,9
Pesche sbucciate	1	1,2
Pere (con buccia)	1/2 grossa	3,1
Pere sbucciate	1/2 grossa	2,5

Frutta	Dose media	Fibre (g)
Ananas	1/2 porzione	1,1
Susine	5	0,9
Prugne	3	3,0
Uva passa	1/4 porzione	3,1
Lamponi	1/2 porzione	3,1
Fragole	1 porzione	3,0
Melone	1 porzione	0,4
Legumi		
Legumi	Dose media	Fibre (g)
Fagioli freschi cotti	1/2 porzione	8,9
Fagioli secchi	1/2 porzione	4,7
Salsa pomodoro		
Fagioli di spagna	1/2 porzione	7,3
Lenticche cotte	1/2 porzione	7,3
Piselli	1/2 porzione	3,6
Pane e simili		
Pane e simili	Dose media (porzione o numero)	Fibre (g)
Bagels	1	0,6
Muffins di crusca	1	2,5
Crackers di grano	1 fetta	1,0
Crocchette farina di riso	2	2,0
Crocchette farina di grano	2	1,8
Pane francese	1 fetta	0,7
Pane italiano	1 fetta	0,3
Pane di cereali vari	1 fetta	0,9
Pane d'avena	1 fetta	0,5
Pane d'uva	1 fetta	0,6
Pane bianco	1 fetta	0,4
Pane integrale	1 fetta	1,4

Pasta e riso	Dose media	Fibre (g)
Maccheroni	1 porzione	1,0
Riso, integrale	1/2 porzione	1,0
Riso brillato	1/2 porzione	0,2
Spaghetti,	1 porzione	1,1
Spaghetti farina integrale	1 porzione	3,9

Succhi di frutta	Dose media	Fibre (g)
Mela	1/2 porzione	0,4
Pompelmo	1/2 porzione	0,5
Uva	1/2 porzione	0,6
Arancia	1/2 porzione	0,5
Papaia	1/2 porzione	0,8

Frutta secca	Dose media (porzione o numero)	Fibre (g)
Mandorle	10	1,1
Nocciole	10	0,8
Arachidi	10	1,4

BIBLIOGRAFIA

- Asano T, Mc Leod RS
Dietary fibre for the prevention of colorectal adenomas and carcinomas.
Cochrane Database Syst Rev 2: CD 003430, 2002.
- Bijkerk CJ, Muris WM, Knottnerus JA, Hoes AW, De Wit NJ
Systematic review: the role of different type of fibre in the treatment of irritable bowel syndrome.
Aliment Pharmacol Ther 19: 245-251, 2004.
- Bingham SA, Day NE, Luben R, Ferrari P, Slimani N, Norat T et al (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition)
Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study.
Lancet 361: 1496-1501, 2003.
- Eastwood M
Colonic diverticula.
Proc Nutr Soc 62: 31-36, 2003.
- Ferguson LR.
Does a diet rich in dietary fibre really reduce the risk of colon cancer?
Dig Liver Dis 37: 139-141, 2005.
- Floch M H
Use of diet and probiotic therapy in the irritable bowel syndrome.
J Clin Gastroenterol 39: 243-246, 2005.
- Giovannucci E
Modifiable risk factors for colon cancer.
Gastroenterol Clin N Am 31: 925-943, 2002.
- Hawk ET, Umar A, Viner JL
Colorectal Cancer Chemoprevention-An Overview of the Science.
Gastroenterology 126: 1423-1447, 2004.
- Hawrelak JA, Myers SP
The Causes of Intestinal Dysbiosis: A Review.
Alternative Medicine Review 3: 180-197, 2004.
- Hill MJ
Meat and colo-rectal cancer. Meat or wheat for the next millennium? A Debate Pro meat.
Proceedings of the Nutrition Society 58: 261-264, 1999.
- Hill MJ
Dietary fibre and colon cancer: where do we go from here?
Proceedings of the Nutrition Society 62: 63-65, 2003.
- Kim YI
Role of Folate in Colon Cancer Development and Progression.
J Nutr 133: 3731S-3739S, 2003.
- Papas M, Giovannucci E
A Fiber from Fruit and Colorectal Neoplasia.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 13: 1268-1271, 2004.
- Peters U, Sinha R, Chatterjee N, Subar AF, Ziegler RG, Kulldorff M, et al (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial Project Team)
Dietary fibre and colorectal adenoma in a colorectal cancer early detection programme.
Lancet 361: 1491-1495, 2003.
- Rastall RA
Bacteria in the Gut: Friends and Foes and How to Alter the Balance.
J Nutr 134: 2022S-2026S, 2004.
- Willett WC
Goals for Nutrition in the Year 2000.
C A Cancer J Clin 49: 331-352, 1999.

I COMPONENTI BIOATTIVI NON NUTRIENTI

L. MORELLI*, M.C. CASIRAGHI**

*Istituto di Microbiologia - Facoltà di Agraria - Università Cattolica del Sacro Cuore di Piacenza

**Dipartimento di Scienze e Tecnologie Alimentari e Microbiologiche
Sez.Nutrizione, Università degli Studi di Milano

PREMESSA

Negli ultimi anni si è assistito ad un'evoluzione del concetto di alimenti che vengono oggi un po' meno considerati come veicolo di macronutrienti (raramente in difetto nelle società sviluppate) e sempre più come "vettori di benefici", per la presenza in essi di componenti "non nutrienti" ma attivi dal punto di vista biologico che influenzano positivamente lo stato di salute del consumatore. Si è così arrivati al concetto di "alimento funzionale", il cui ruolo si differenzia e si integra con quello strettamente nutrizionale dei gruppi alimentari tradizionali.

Per questi alimenti, una buona definizione, tuttavia considerata ancora non definitiva, è stata concordata a livello europeo (European Commission Concerted Action on Functional Food Science in Europe - FUFOSE):"un alimento può essere considerato funzionale se si è dimostrato in modo soddi-

sfacente che è in grado di influenzare in modo positivo una o più funzioni dell'organismo in un modo che è rilevante o per migliorare lo stato di salute e di benessere e/o per ridurre il rischio di patologie. Gli alimenti funzionali devono rimanere alimenti e devono dimostrare i loro effetti se consumati in quantità considerate normali all'interno di una dieta: non sono pillole o capsule, ma sono una parte di un normale regime alimentare"... (Diplock A.T et al, 1999).

Per quanto riguarda la storia degli alimenti funzionali, va detto che il concetto di alimento funzionale potrebbe avere le sue radici presso il popolo cinese, dove si è sempre creduto che alcuni alimenti a base di erbe, all'interno di una dieta bilanciata, rappresentassero l'elisir di lunga vita (Yue, 2001). A parte il mondo asiatico, gli alimenti funzionali sono apparsi sul mercato occidentale circa una trentina di anni fa, negli anni '70, dapprima come prodotti a

limitato contenuto energetico, in virtù della riduzione del contenuto di grassi e zuccheri, poi sotto forma di prodotti con esaltate caratteristiche funzionali in senso fisiologico come i prodotti integrali, i lattici fermentati ecc. Successivamente, l'innovazione tecnologica ha creato le condizioni per meglio identificare, scoprire, isolare i componenti che possono avere un ruolo di promozione dello stato di salute.

Per quanto riguarda i prodotti funzionali più diffusi e con maggiore pressione pubblicitaria in Italia, va sottolineato che si tratta ancora di un consumo di nicchia: yogurt, cereali per la prima colazione, bevande funzionali e prodotti integrali sono acquistati da una ristretta cerchia di acquirenti, identificabile nei cosiddetti soggetti "salutisti". Ciò significa che il consumo di questi prodotti, anche ammettendo che induca dei benefici tangibili sui consumatori abituali, non è, per ora, in grado di apportare rilevanti miglioramenti dello stato di salute a livello di popolazione italiana. Eppure, se propriamente formulati, gli alimenti funzionali potrebbero essere in grado di migliorare lo stato di salute della popolazione in generale, con la conseguente riduzione anche delle spese sanitarie (Fenwick, 1991).

Oggi sono numerosissimi i compo-

nenti o gli ingredienti che si possono impiegare per formulare un prodotto funzionale. Antiossidanti, probiotici, fibra alimentare e prebiotici, sono tipici componenti funzionali che vengono aggiunti nella formulazione di bevande, yogurt, cereali, cioccolato ecc. (Young, 1996).

ANTIOSSIDANTI

Gli antiossidanti sono sostanze efficaci nel prevenire gli effetti dannosi indotti dai radicali liberi, specie chimiche altamente reattive implicate nell'eziologia di numerose patologie. I composti antiossidanti sono in grado di stabilizzare nella propria struttura l'elettrone spaiato presente nei radicali liberi impedendo il progredire della relazione radicalica. Grazie al ruolo di "scavenger" di radicali liberi, queste sostanze sono in grado di ridurre, almeno in parte, i fenomeni di ossidazione che avvengono a carico delle macromolecole presenti nell'organismo (proteine, DNA e lipidi) contribuendo così alla funzionalità di membrana ed evitando la formazione di composti tossici per la cellula stessa. Oltre ai polifenoli, di cui si parlerà più diffusamente in seguito, gli antiossidanti più diffusi negli alimenti sono i carotenoidi, le vitamine liposolubili A ed E, la vitamina C.

La vitamina E rappresenta il principale antiossidante presente nelle lipoproteine LDL e nelle membrane cellulari. Mentre studi epidemiologici mostrano chiaramente una correlazione tra assunzione di tocoferoli e protezione da malattie cardiovascolari (Gey et al, 1991), non sempre gli studi clinici confermano questi risultati (Stephens et al, 1996).

La vitamina C è il principale antiossidante presente a livello plasmatico: recenti studi supportano un ruolo protettivo di tale vitamina dall'insorgenza di malattie cardiovascolari; in particolare, oltre a prevenire l'ossidazione delle LDL, l'acido ascorbico sembra sia in grado di ripristinare le funzioni endoteliali.

Molti studi epidemiologici riportano che livelli elevati di carotenoidi circolanti (licopene, β -carotene, luteina, zeaxantina e β -criptoxantina) sono correlati ad una minor incidenza di malattie cardiovascolari e, soprattutto per il licopene, di alcune forme di tumore. In generale, sebbene i risultati di diversi studi, "in vitro" e "in vivo", non siano sempre concordi, sembra che i carotenoidi abbiano proprietà antiossidanti, riducendo i danni causati dai radicali liberi sia a livello dei lipidi di membrana sia a livello del DNA (Pool-Zobel B.L. et al., 1997; Ri-

so P. et al, 1999). Sembra inoltre che alcuni carotenoidi siano coinvolti nella modulazione della reattività delle cellule del sistema immunitario (Santos M.S. et al., 1996) (Tabella 1).

PROBIOTICI

Il sistema gastro-intestinale umano rappresenta un ecosistema aperto, con continui contatti con l'esterno e la conseguente ingestione di importanti masse batteriche.

Un sistema di controllo e selezione dei batteri in entrata, collocato prevalentemente nella parte prossimale (stomaco e piccolo intestino) di questo sistema, consente, in condizioni di normale salute, di far arrivare alla parte distale (colon) solo un ristretto numero di batteri e di far proliferare nell'intestino prevalentemente batteri utili od almeno non dannosi per la salute.

La flora batterica intestinale è costituita da oltre 500 specie di batteri, ospitate nei diversi siti dell'intestino, con prevalenza per il colon. Il numero totale di cellule batteriche contenute nell'intestino è stimato essere pari a dieci volte l'intero numero di cellule tissutali che costituiscono il corpo umano. Questa massa batterica è considerata

Tabella 1**Principali carotenoidi contenuti negli alimenti e loro funzione nutrizionale**

Carotenoidi	Esempi di fonti vegetali	Effetti funzionali
Luteina	Ortaggi verde scuro: spinaci, biette, broccoli, piselli, lattuga, cicoria, prezzemolo, basilico, arance, mandarini.	Aumento difese antiossidanti Potenziamento risposta immunitaria
Zeaxantina	Ortaggi verde scuro in associazione alla luteina. Vegetali giallo-arancio	Incremento comunicazioni cellulari Induzione apoptosi cellulare
β -Criptoxantina	Arance, papaia, mais	Attivazione sistemi enzimatici di detossificazione
α , β -Carotene	Carote, zucca, spinaci, albicocche, pesche, verdura e frutta in genere	Modulazione dell'espressione genica Protezione dai raggi UV.

un vero e proprio organo aggiuntivo, a causa delle numerose funzioni che svolge. Infatti, sebbene alcuni microrganismi presenti nell'intestino possono essere potenzialmente dannosi, la maggior parte di essi sono utili per l'individuo che li ospita e giocano un ruolo essenziale nell'influenzare lo stato di salute e benessere, non solo del colon ma anche dell'intero organismo. Numerose le evidenze scientifiche al riguardo (Agostoni et al 2004; D'Souza et al, 2002; Van Niel et al 2002, Szajewska et al, 2001 e 2003). Tutte le ricerche evidenziano come l'equilibrio tra le differenti specie batteriche e il mantenimento di livelli ottimali di flora batterica rappresentino uno dei fattori chiave

determinante lo stato di salute dell'organismo ospite. Ad esempio forti evidenze suggeriscono come la flora intestinale possa esercitare una funzione barriera contro la colonizzazione di batteri patogeni.

È per questa funzione barriera che la flora intestinale può essere considerata la prima linea di difesa naturale dell'intestino; i meccanismi d'azione con cui si esercita questa difesa sono sia diretti (azione di inibizione dei batteri patogeni, blocco dei recettori) sia indiretti, attraverso un'opportuna stimolazione del sistema immunitario delle mucose intestinale, il cosiddetto GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue).

L'interazione con il GALT ha anche

altri effetti; è stato infatti possibile dimostrare come i batteri probiotici possano indurre risposte del sistema immunitario non soltanto utili a contrastare le infezioni, ma anche a prevenire la comparsa di fenomeni allergici quali la dermatite atopica e le riniti, come pure a ridurre lo stato di infiammazione in alcune malattie croniche del sistema gastro-intestinale.

In un precedente volume di questa serie (L. Morelli, "Attività probiotica dei lattici fermentati, in: V. Bottazzi "I lattici fermentati" ITEMS) è già stata illustrata l'evoluzione dello yogurt a latte fermentato probiotico. Da allora alcune eccellenti reviews ed alcune monografie, hanno ulteriormente aggiornato lo stato dell'arte di un settore che ha visto negli ultimi due anni, secondo i dati Medline, la pubblicazione di più di un articolo al giorno.

Questo avanzamento dello stato di conoscenza dell'attività probiotica ha attirato l'attenzione di organismi internazionali, quali l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) e quella dell'Agricoltura e Alimentazione (FAO).

Due successivi documenti congiunti di queste organizzazioni ONU (2001, 2002) hanno delineato il quadro delle attività dei probiotici (da non confondersi con i "bioterapeutici" veri e propri far-

maci a base di batteri) e proposto delle linee guida per la loro valutazione. Lo schema per la valutazione dei probiotici presentato nel documento FAO/WHO del 2002 è riportato in figura 1.

L'importanza di questi documenti consiste nell'aver fornito per la prima volta uno schema di riferimento a livello internazionale per la valutazione delle proprietà funzionali di un alimento. Che vi fosse effettivamente questa esigenza è dimostrato dalla successiva emanazione di simili linee guida da parte di AFFSA, l'agenzia francese per la sicurezza alimentare (AFFSA, 2005).

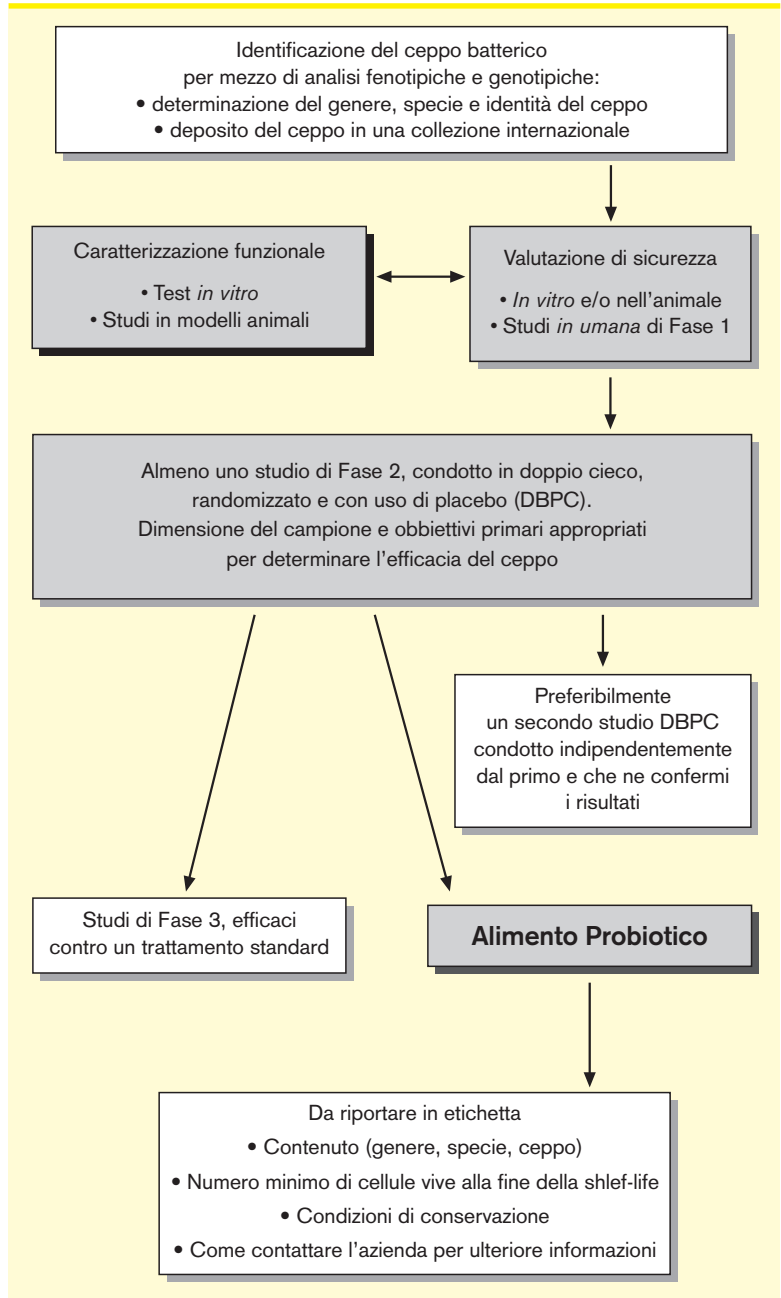
A proposito delle attività positive dei probiotici, questo documento passa in rassegna un'importante quantità di lavori, giungendo a conclusioni basate su una revisione critica dei risultati pubblicati e che comportano alcune sorprese.

Per quanto riguarda gli effetti sulla composizione della flora intestinale, una delle attività probiotiche più frequentemente utilizzate nella comunicazione pubblicitaria, il documento francese riporta che: "Pochi studi hanno specificamente studiato gli effetti del latte fermentato e dei supplementi probiotici sulla composizione della flora intestinale negli individui adulti".

Molto più positivo il giudizio sull'attività dei probiotici sul sistema immunita-

Figura 1

Linee guida per la valutazione dei probiotici ad uso alimentare



rio: "L'ingestione di microorganismi con attività probiotica non è neutrale per il sistema immunitario: in condizioni fisiologiche (soggetti sani) e per un certo numero di ceppi, la maggior parte degli studi, a partire da quelli *in vitro* su cellule fino ai trials clinici, dimostrano un effetto immunomodulante (immunità innata e specifica, in particolare Th1). Le conseguenze di questo effetto immunomodulante sulla salute non sono note. In alcune condizioni patologiche (unica dimostrazione nelle pouchiti), alcuni probiotici hanno un effetto anti-infiammatorio, di cui ancora non si conosce il meccanismo.

Per quanto riguarda l'effetto dei probiotici sulle funzioni fisiologiche intestinali, AFSSA conclude che: "Alcuni probiotici accelerano il transito oro-anaale in toto o in alcuni segmenti, come il sigma; il reale significato clinico di questo effetto non è ancora chiaro. La dimostrazione di accelerazione del tempo di transito in soggetti sani non garantisce un effetto clinicamente significativo in soggetti patologici".

Anche il Ministero della Salute Italiano ha elaborato delle linee guida per gli integratori a base di probiotici (<http://www.ministerosalute.it/alimenti/nutrizione/>) giunte ormai alla loro seconda edizione e in cui si riprendono

sostanzialmente i principi generali dei documenti FAO/WHO.

È bene evidenziare inoltre come l'Unione Europea, da circa 15 anni, finanzia la ricerca nel settore della flora intestinale umana e della sua gestione ottimale attraverso la somministrazione a soggetti, sia sani sia affetti da patologie, di batteri specificamente selezionati, i batteri probiotici. La giustificazione di tali finanziamenti è la seguente: *"To improve health and the quality of life for everyone, the European Commission sponsors research projects on the possible effects of probiotics to strengthen the body's natural intestinal defence mechanisms."* (<http://www.flair-flow.com/consumer-docs/probioti.pdf>).

A un quadro, se non normativo almeno di riferimento, che mette l'accento sulle proprietà dei ceppi probiotici, si sono affiancate ricerche che stanno allargando il raggio degli alimenti fermentati che possono funzionare da carriers per batteri probiotici.

Già Metchnikoff ricordava come i batteri lattici fossero alla base della conservazione per acidificazione sia di alimenti carnei che di vegetali come i crauti (Metchnikoff, 1907).

È stato quindi suggerito da diversi autori come alimenti a base di vegetali

potessero essere valide alternative, in particolare i cereali fermentati usati per la prima colazione dalle popolazioni nordeiche e anglo-sassoni (Charalampopoulos et al, 2002).

Alimenti probiotici veicolati da alimenti non a base di latte sono oggi allo studio.

L'avena è stata dimostrata essere un buon supporto sia per alcuni lattobacilli (Martensson et al, 2002) che per i bifidobatteri (Laine et al, 2003). L'approccio è quello di inoculare l'avena con ceppi di lattobacilli o bifidobatteri, con o senza le colture starter per yogurt, e quindi favorire lo sviluppo fermentativo dei ceppi probiotici.

I risultati sono ancora a livello di ricerca, tranne che per il ceppo capostipite di questo tipo di prodotti, *Lactobacillus plantarum* 299v, per il quale esistono già prodotti commerciali.

Un recente ulteriore sviluppo è stato ottenuto in Italia; partendo dalle conoscenze sulla fermentazione lattica che consente di conservare le olive, è stato possibile dimostrare come sia possibile veicolare un ceppo di *Lactobacillus paracasei* potenzialmente probiotico in questo tipo di alimento (Lavermicocca et al, 2005).

È questo un modo per riprendere e aggiornare le originali intuizioni di Met-

chnikoff che vedeva negli alimenti acidificati un mezzo di controllo dei batteri patogeni.

È probabilmente questa una via per lo sviluppo di una nuova generazione di alimenti probiotici.

FIBRA ALIMENTARE

Tra i vari componenti funzionali, la fibra alimentare è tra i più noti, in parte forse per "anzianità", in parte per la molteplicità di effetti positivi sulla salute che le sono riconosciuti dalla comunità scientifica internazionale.

A tutt'oggi non esiste una definizione di fibra alimentare che trovi d'accordo nutrizionisti, chimici e tecnologi alimentari, in quanto a seconda del criterio impiegato per "classificare" (caratteristiche nutrizionali, proprietà chimiche, chimico-fisiche, tecnologiche ecc.), alcuni componenti possono venire o meno inclusi nel "concetto di fibra".

Il termine fibra alimentare è stato usato per la prima volta da Hipsley (1953) per identificare la frazione alimentare non digeribile dal pool enzimatico umano. Successivamente è stata considerata come la porzione di alimenti derivante dalla parete delle cellule vegetali resistente alla digestione da parte

del sistema enzimatico umano (Trowell, 1974). Alla fine degli anni '70 Prosky iniziò un importante lavoro per l'ottenimento di una univoca definizione di fibra alimentare e per la standardizzazione delle metodiche analitiche, rese complesse dalle diverse caratteristiche chimiche delle varie sostanze che la compongono. Questi sforzi si concretizzarono nel 1981 con il primo consenso internazionale sul termine fibra alimentare e con la pubblicazione, nel 1985, di una metodica analitica ufficiale per il suo dosaggio (Prosky et al, 1985)

Nel 2001 l'American Association of Cereal Chemistry (AACC, 2001) ha pubblicato la seguente definizione, che risulta essere la più recente e probabilmente anche più autorevole: "la fibra alimentare comprende la parte edibile dei vegetali o gli analoghi dei carboidrati che resistono alla digestione e all'assorbimento nell'intestino tenue, e che vengono fermentati completamente o parzialmente nel grosso intestino. La fibra alimentare comprende polisaccaridi, oligosaccaridi, lignina e sostanze vegetali associate. La fibra alimentare promuove effetti fisiologici positivi come l'effetto lassativo e/o la riduzione dei livelli ematici di colesterolo, e/o la modulazione della glicemia". Si tratta di una definizione dettagliata

ed allargata in termini di caratterizzazione, composizione ed effetti fisiologici della fibra alimentare: vengono definiti infatti quali sono i costituenti della fibra (Tabella 2), si riconosce nella fermentescibilità una caratteristica fondamentale e si includono nella definizione anche gli effetti fisiologici ormai dimostrati da numerosissime ricerche.

GLI ANALOGHI DEI CARBOIDRATI

Queste sostanze sono componenti con struttura chimica ed effetti fisiologici simili a quelli dei carboidrati naturalmente presenti negli alimenti vegetali, ma che si ottengono a seguito di trattamenti tecnologici. Possono formarsi nel prodotto in conseguenza ad alcune operazioni tecnologiche (amido resistente), oppure essere ottenuti per sintesi chimica o enzimatica e impiegati come additivi nelle preparazioni alimentari (es. amidi e cellulose modificate, polidestrosio ecc).

L'amido resistente è stato definito come "la somma dell'amido e dei prodotti della sua degradazione non assorbiti nel piccolo intestino dei soggetti sani" (FAO/WHO 1997). L'amido può risultare resistente all'attacco enzimatico

Tabella 2

Componenti della fibra alimentare secondo la definizione dell'American Association of Cereal Chemistry (AACC,2001)

Analoghi dei carboidrati	Amido resistente Maltodestrine	Alimenti di origine vegetale: cereali, legumi, tuberi.
	Composti da sintesi chimica o enzimatica	Polidestrosio, lattulosio, cellulose modificate, amidi modificati, fruttooligosaccaridi a corta catena, idrolisati di guar, presenti in diversi alimenti.
Polisaccaridi ed oligosaccaridi non digeribili	Cellulosa Emicellulose	Vegetali, cereali integrali, crusche (β -glucani, arabinogalattani, arabinoxilani, galattomannani)
	Pectine	Frutta, verdura, legumi
	Gomme e mucillagini	Estratti di semi (guar, locust bean, psyllium); essudati di piante (gomma d'acacia, karaya, tragacante); polisaccaridi da alghe (alginati, agar, carragenine)
	Raffinosio, stachiosio, polifruzzani, galattooligosaccaridi,	Alimenti vegetali, legumi, cereali
Lignina e sostanze vegetali associate	Lignina, cutina, suberina, fitati, polifenoli	Vegetali, legumi, cereali

per diverse ragioni, legate sia alla sua origine botanica, sia ai trattamenti tecnologici che ha subito (Tabella 3). L'amido può essere "resistente" perché intrappolato fisicamente dalla matrice dell'alimento e quindi è inaccessibile agli enzimi digestivi, come accade ad esempio nei legumi e nei cereali a grani interi o solo parzialmente macinati. L'amido contenuto nelle banane non mature o nei tuberi crudi, strutturato

all'interno dei suoi granuli ancora in forma nativa, risulta resistente alla digestione. Ancora, trattamenti tecnologici a bassa umidità (es. fiocatura), che portano ad una non completa gelatinizzazione dell'amido presente, e il fenomeno della retrogradazione dell'amido, ne limitano la digeribilità (Cummings et al. 1996). Infine, alcuni amidi prodotti per sintesi e impiegati come additivi nei prodotti alimentari (amidi modificati) so-

Tabella 3

Classificazione delle frazioni di amido resistente (RS) negli alimenti e fonti alimentari (modificata da Sajilata M.G et al, 2006)

Tipo di amido	Descrizione	Fonti alimentari
RS1	Amido fisicamente inaccessibile	Cereali interi o parzialmente macinati, legumi
RS2	Amido con granuli non gelatinizzati; struttura cristallina nativa e quindi difficilmente accessibile agli enzimi idrolitici	Banana acerba, patata cruda, prodotti con amido di mais ad alto tenore di amilosio.
RS3	Amido retrogradato	Patate cotte e raffreddate, pane, cornflakes, prodotti alimentari sottoposti a trattamenti termici a bassa umidità e successivi raffreddamenti
RS4	Amidi modificati chimicamente	Alimenti in cui questi composti sono impiegati come coadiuvanti tecnologici

no spesso resistenti alla digestione.

La frazione di amido resistente, non essendo idrolizzata dagli enzimi digestivi, giunge dunque al grosso intestino, dove subisce una pronta ed efficace fermentazione, con produzione di acidi grassi volatili, prevalentemente di acido butirrico. Questo composto, oltre ad essere il substrato energetico preferenziale per i colonociti, probabilmente svolge un'azione antitumorale, in quanto in grado di favorire i processi di riparazione delle cellule della mucosa sana del colon (FAO/WHO, 1997; Sakata, 1995). D'altra parte esiste un effetto paradossoso per questo acido: concentrazioni di butirrato pari a 1-10mM limitano sia la

velocità di duplicazione che quella di differenziazione di linee cellulari di carcinomi del colon, evidenziando quindi un effetto inibente dell'acido butirrico sullo sviluppo del tumore (Young, 1995).

LA LIGNINA E LE SOSTANZE VEGETALI ASSOCIATE

La lignina è un polimero di alcoli aromatici che costituisce una porzione cospicua della parte legnosa delle piante; nei tessuti vegetali ha funzioni di deposito, conduzione e sostegno.

Con il termine “sostanze vegetali associate” vengono per la prima volta comprese nella definizione di fibra alimentare una serie di componenti minori degli alimenti vegetali il cui ruolo funzionale è stato riconosciuto solo di recente. Tra questi le cere, la suberina, la cutina, i fitati.

Il fitato, definito chimicamente co-

me mio-inositolo esafofosfato, concorre alla formazione della parete delle cellule vegetali. La caratteristica peculiare di questa molecola è quella di agire come complessante delle proteine e dei cationi mono e bivalenti.

Recentemente si sono accumulate numerose evidenze sperimentali relative al ruolo funzionale di una vasta gamma di composti associati alla fibra, i polifenoli.

I polifenoli sono componenti essenziali per la fisiologia delle piante stesse, molti dei quali vengono espressi in risposta allo stress ambientale. Queste sostanze contribuiscono alla pigmentazione dei vegetali, ma anche all'aroma

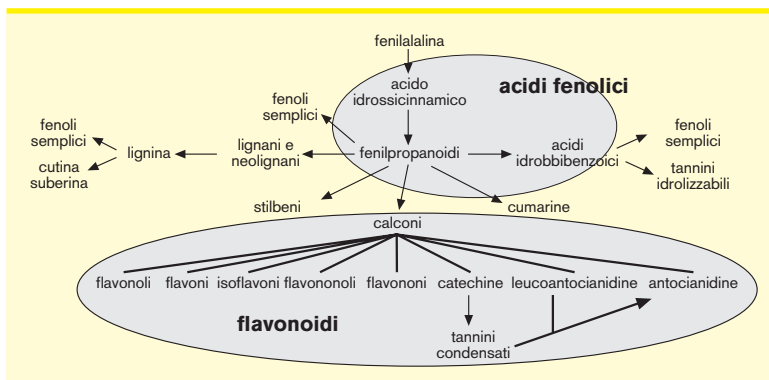
Tabella 4

Polifenoli contenuti negli alimenti e loro effetti funzionali

Polifenoli	Esempi di fonti vegetali	Effetti funzionali
Flavonoli (quercetina, kemferolo, miricetina)	Olive, cipolla, cavolo riccio, lattuga, mirtillo rosso, pomodoro, broccoli, mela, albicocche, succhi	Antiossidante, chelante dei metalli, anti-infiammatoria, antiallergica, antibatterica, antivirale
Flavanoli (catechina, epicatechina)	Pere, tè verde, mele, uva, fragole, albicocche	Inibizione dell'aggregazione piastrinica
Flavoni (apigenina, luteolina, risina)	Sedano, olive	Modulazione della permeabilità e della fragilità capillare
Flavanoni (esperidina, naringenina)	Uva, arance	Antitrombotici modulazione degli enzimi di fase I e II.
Isoflavani (glabridina)	Radice di liquirizia	Attività estrogenica ed anti-estrogenica
Isoflavoni (genisteina, daizeina)	Soia, leguminose in genere	
Antociani (antocianine, antocianidine)	Frutti rossi in genere: more, mirtilli e bacche, arance rosse, uva	

Figura 2

Rappresentazione schematica della sintesi delle sostanze polifenoliche



e al sapore degli alimenti che li contengono, e molte di esse hanno proprietà antibatteriche, antifungine ed antivirali. Questo gruppo di sostanze racchiude varie classi di composti (Tabella 4) che nei vegetali si originano dall'aminoacido fenilalanina tramite intermedi comuni (acidi idrossicinnamici) (Figura 2).

I polifenoli sono spesso associati a carboidrati e ad acidi organici; la loro classificazione è definita sulla base del numero di anelli fenolici che contengono e dai gruppi funzionali che legano questi anelli: si distinguono così gli acidi fenolici, i flavonoidi, gli stilbeni ed i lignani.

Si stima che il consumo medio di composti fenolici con la dieta sia approssimativamente di circa 1 grammo al giorno, prevalentemente costituito da flavonoidi ed acidi fenolici. L'assorbimento intestinale di questi composti è limitato (meno del 10% della quota in-

trodotta); la frazione non assorbita, oltre a svolgere un'importante attività antiossidante a livello dell'apparato digerente, viene metabolizzata dalla microflora del colon. L'attività microbica comporta la rimozione degli zuccheri presenti nelle strutture polifenoliche con la formazione degli agliconi corrispondenti e la successiva complessa trasformazione di queste molecole in prodotti metabolici che vengono quindi assorbiti a livello di grosso intestino. La trasformazione operata dall'ecosistema intestinale è essenziale per la funzionalità di alcuni di questi composti: ad esempio, per i lignani solo la conversione microbica delle forme presenti nei vegetali in enterodiolo ed enterolattone (forme derivate dal metabolismo microbico) comporta la possibilità che queste sostanze possano essere assorbite ed essere "funzionali" a livello sistemico.

In aggiunta alla capacità antiossidante, questi composti hanno dimostrato di possedere altre importanti funzioni biologiche. Queste funzioni possono essere ricondotte non solo alle loro proprietà estrogeniche e agli effetti di modulazione su alcuni sistemi enzimatici, ma anche alla regolazione della trascrizione genica e alla modulazione di alcuni trasportatori di membrana. Ad esempio, lignani e isoflavoni, sostanze vegetali che possiedono attività simil-estrogenica, appaiono avere effetti preventivi nei confronti del tumore alla mammella, alla prostata e al colon (Adlercreutz e Mazur, 1997; Manach, 2004).

POLISACCARIDI E OLIGOSACCARIDI

A questo gruppo appartengono cellulosa, emicellulose, pectine, gomme e mucillagini, cioè sostanze che fanno capo alla definizione più classica di fibra alimentare. La cellulosa è il β -glucano lineare più abbondante nel mondo vegetale, costituito da diverse unità di glucosio unite tra loro da legami glicosidici $\beta(1-4)$. Le emicellulose sono eteropolisaccaridi che possono presentarsi in forma solubile o insolubile, costituiti da polisaccaridi lineari o ramificati che

contengono esosi e pentosi. Hanno un peso molecolare più basso della cellulosa e sono costituiti da monomeri quali xilosio, arabinosio, galattosio, mannosio, glucosio, acido galatturonico e acido glucuronico. Le pectine sono polisaccaridi strutturali della parete cellulare con funzioni di "collante" tra le diverse cellule dei tessuti vegetali e sono presenti soprattutto in frutta e germogli. L'unità di polimerizzazione caratteristica delle pectine è l'acido galatturonico, presente a diversi gradi di esterificazione con alcool metilico: la carica del gruppo acido determina la capacità di legare ioni in soluzione e formare gel stabili.

Gli oligosaccaridi non digeribili sono saccaridi a corta catena, la cui unità di polimerizzazione è in genere uno zucchero esoso o pentoso, con un grado di polimerizzazione compreso, per convenzione, tra 3 e 10. Tale termine comprende zuccheri non digeribili dall'uomo, a basso peso molecolare, presenti naturalmente in alcuni vegetali e, in misura minore, nei cereali.

Attualmente gli oligosaccaridi più studiati in virtù dei loro effetti funzionali sono i polifrutteni (fruttooligosaccaridi e inulina), i transgalatto-oligosaccaridi (TOS), ma anche i galatto-oligosaccaridi tipici della soia, gli isomalto-oligosac-

caridi (IMO), gli xilo-oligosaccaridi (XOS) ottenuti per sintesi o idrolisi enzimatica.

Un aspetto interessante di questa classe di composti è quello di essere fermentati dai bifidobatteri, caratteristica che ne ha portato alla definizione di composti prebiotici (Gibson, 1995; Roberfroid, 1993).

I PREBIOTICI

I prebiotici sono stati definiti come composti che, sfuggendo alla digestione del primo tratto gastrointestinale, vengono fermentati nel grosso intestino dove stimolano selettivamente la crescita e/o l'attività di alcune specie microbiche endogene (bifidobatteri e batteri lattici), favorendo così lo stato di salute

dell'ospite (Gibson GR, 1999). I requisiti fondamentali di queste sostanze sono quindi la resistenza all'acidità gastrica e alla digestione da parte del pool enzimatico e dunque l'impossibilità di essere assorbite nel tratto gastroenterico, nonché la selettività nell'induzione della crescita e/o dell'attività di specie microbiche già presenti nell'intestino dell'ospite.

Le ricerche nel settore dei prebiotici sono aumentate esponenzialmente nell'ultimo decennio ed è stata dimostrata una specifica efficacia per un discreto numero di carboidrati indigeribili, naturalmente presenti in alcuni alimenti di origine vegetale (da cui vengono estratti) o ottenuti per sintesi chimica.

Tabella 5

Classificazione degli oligosaccaridi non disponibili sulla base dei criteri di definizione di "prebiotico" (modificata da Gibson G. et al, 2004)

Oligosaccaride	Non digeribilità	Fermentazione	Selettività	Prebiotico
Inulina e frutto-oligosaccaridi (FOS)	SI	SI	SI	SI
Transgalacto-oligosaccaridi (TOS)	Probabile	?	SI	SI
Lattuloso	Probabile	?	SI	SI
Isomalto-oligosaccaridi (IMO)	Parziale	SI	Promettente	NO
Xilo-oligosaccaridi (XOS)	Dati non disponibili	Dati non disponibili	Promettente	NO
Oligosaccaridi della soia	Dati non disponibili	Dati non disponibili	Dati non disponibili	NO

È da sottolineare tuttavia che non per tutte le sostanze per le quali è stata proposta l'attività prebiotica è stato possibile dimostrare scientificamente la rispondenza ai criteri sopra accennati (Tabella 5).

La struttura chimica dei prebiotici gioca un ruolo importante nel determinare gli effetti funzionali di questi composti: l'efficacia prebiotica, la velocità con cui vengono fermentati dalla microflora intestinale nonché la quantità di alcuni prodotti di fermentazione (es. acido lattico), sono fortemente influenzati sia dal grado di polimerizzazione sia dalla conformazione della molecola (lineare o ramificata) (AFFSA, 2005).

I transgalatto-oligosaccaridi sono una miscela di composti (tri-, tetra- e penta-saccaridi) derivanti dal lattosio. Questi oligosaccaridi sono risultati tuttavia parzialmente digeribili dal pool digestivo umano e quindi solo una frazione di essi è in grado di pervenire integra al colon ed essere fermentata dalla microflora intestinale.

I galatto-oligosaccaridi (GOS), sono oligosaccaridi costituiti da una molecola "core" di lattosio a cui sono legate una o più unità di galattosio: sono naturalmente presenti nel latte materno e vengono impiegati per la formulazione di alimenti per l'infanzia; una seconda classe di GOS è costituita da polimeri di galattosio in cui è presente una molecola "core" di saccarosio: questi oligosaccaridi sono tipici della soia e denominati an-

che SOS (soybean oligosacchariders).

Gli isomalto-oligosaccaridi (IMO) derivano dall'idrolisi dell'amido e seguente conversione enzimatica dei legami $\alpha 1 \rightarrow 4$ in $\beta 1 \rightarrow 6$ che ne determina la non digeribilità. Queste sostanze hanno dimostrato un potenziale ruolo prebiotico in quanto, poiché digeribili molto lentamente dal pool digestivo umano, passano praticamente indigeriti al colon dove vengono metabolizzati dai bifidobatteri. Da ricordare sono ancora gli xilo-oligosaccaridi (XOS), derivanti prevalentemente dagli xilani presenti nei cereali, costituiti da catene di xilosio. Per tutti questi oligosaccaridi, dunque, sebbene siano state riconosciute delle potenzialità in termini funzionali, sono necessarie ulteriori indagini sperimentali al fine di dimostrarne le proprietà prebiotiche sulla base dei criteri citati all'inizio di questo paragrafo.

Frutto-oligosaccaridi (FOS) e inulina sono le sostanze più studiate nell'ambito della ricerca sui prebiotici e forse per questo sono anche i composti per i quali è stata dimostrata la completa rispondenza al concetto di prebiotico.

Dal punto di vista chimico, i frutto-oligosaccaridi (FOS) sono polimeri lineari di fruttosio con una molecola di glucosio in posizione terminale della molecola. In funzione della lunghezza della catena fruttosidica si distinguono appunto i FOS, con un grado di polimerizzazione (DP) medio inferiore a 9, e l'inu-

lina che presenta un DP superiore a 9.

Questi oligosaccaridi si ottengono prevalentemente per estrazione con acqua da alcune fonti vegetali particolarmente ricche, quali le radici di cicoria ed il topinambur. Sono presenti in quantità discrete anche in aglio, cipolla, carciofi e nei cereali, in particolare nel frumento non completamente maturo, ovvero a livello di maturazione lattea (granella immatura). I FOS presentano circa il 30% del potere dolcificante del saccarosio e, come l'inulina, contengono piccole percentuali di glucosio, fruttosio e saccarosio; il loro valore calorico è di circa 1,5 kcal/g. L'effetto funzionale più rilevante del consumo di prebiotici riguarda l'aumento delle cariche di bifidobatteri: la somministrazione di circa 10-15 g/die di inulina a volontari sani è

in grado di modificare drasticamente l'ecosistema intestinale, promuovendo un incremento dei bifidobatteri che possono passare dal 20 al 50-70% della popolazione microbica totale, a scapito di specie potenzialmente dannose (Figura 3).

Oltre agli effetti specifici sull'ecosistema intestinale, l'impiego dei prebiotici sembra promettente anche in termini di prevenzione e/o nella terapia di diverse patologie (Tabella 6). Una potenzialità di queste sostanze, attualmente molto indagata, è la possibilità di modificare alcuni marker legati alla cancerogenesi del colon: nel ratto la somministrazione di inulina riduce il numero di cripte aberranti indotte dall'esposizione di sostanze cancerogene. Un discreto numero di evidenze sperimentali sostiene

Figura 3

Modificazioni della composizione microbica intestinale conseguente al consumo di inulina (da Gibson et al 1995).

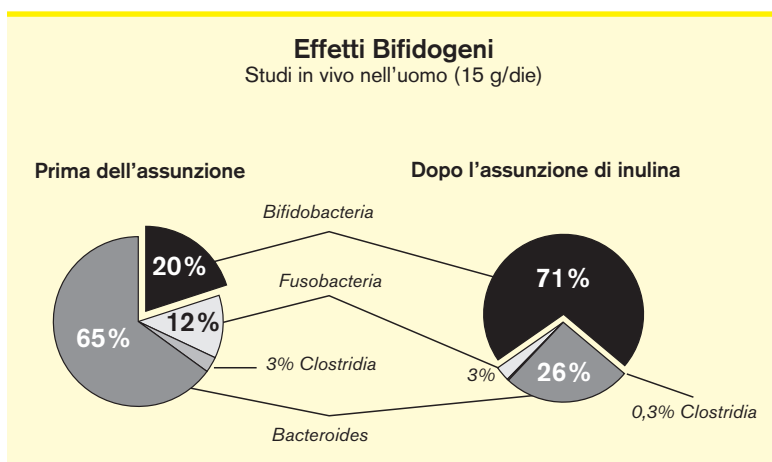


Tabella 6

Sommario dei principali effetti funzionali dimostrati per inulina e FOS (modificata da Gibson, 2004)

Patologia	Effetti	Rif. Bibl.
Cancro al colon	Effetti positivi di probiotici, prebiotici e simbiotici sui biomarkers del cancro al colon	Rafter J, 2002
	In modello animale, riduzione del numero di cripte aberranti a seguito della somministrazione di inulina + <i>Lactobacillus acidophilus</i> ; incremento ponderale del cieco, riduzione del pH intestinale	Bognani et al, 2001; Brady et al, 2000; Verghese et al, 2002
	In modello animale inulina + <i>Lactobacillus acidophilus</i> stimolano l'apoptosi	Huges & Rowland, 2000
	Effetti positivi dell'inulina su citotossicità e genotossicità	Pool-Zobel et al, 2002
	Effetti positivi su alcune attività enzimatiche ritenute genotossiche a seguito della somministrazione di inulina + <i>Bifidobacterium longum</i>	Rowland et al, 1998
	Riduzione del numero dei tumori al seno indotti in modello animale mediante supplementazione con FOS	Taper & Roberfroid, 1999
	Riduzione dell'incidenza di tumore al colon e concomitante sviluppo del GALT in modello animale	Pierre et al, 1997
	In modello animale, riduzione del numero di cripte aberranti a seguito della somministrazione di galatto-oligosaccaridi	Wijnands et al, 2001
Sindromi infiammatorie intestinali	La somministrazione di lattulosio provoca una riduzione della sintomatologia, seppur di breve durata, in pazienti affetti da tali patologie	Szilagy et al, 2002 Katz, 2002
Infezioni batteriche e virali	Inulina e FOS mostrano effetti protettivi nei confronti di <i>Lysteria monocytogenes</i> e di <i>Salmonella typhimurium</i>	Buddington et al, 2002
	Il trattamento con inulina riduce l'incidenza delle diarrea del viaggiatore	Cummings et al, 2002
	Attività immunostimolante dell'inulina (attivazione dei macrofagi)	Meyer et al, 2000

Tabella 6

Patologia	Effetti	Rif. Bibl.
Infezioni batteriche e virali	Inulina nelle soluzioni di elettroliti per accelerare il ripristino della funzione intestinale dopo diarree di varia origine	Oli et al, 1998
	<i>Bifidobacterium breve</i> + Transgalacto - oligosaccaridi inibiscono la crescita di <i>Salmonella enterica</i>	Asahara et al, 2001
Enterocolite necrotizzante	FOS riducono l'incidenza e la severità delle lesioni in modello animale.	Butel et al, 2002 Videla et al, 2001
Aterosclerosi	Inulina promuove una significativa riduzione dei lipidi ematici in soggetti sani, probabilmente mediante un decremento della lipogenesi epatica	Letexier et al, 2003
	Inulina promuove una significava riduzione dei trigliceridi e tendenza alla riduzione della colesterolemia in soggetti sani	Brighenti et al, 1999
	Inulina + lattobacilli promuovono la riduzione dei livelli ematici di colesterolo totale, LDL-colesterolo e del rapporto LDL/HDL in soggetti sani	Schaafsma et al, 1998
	In modello animale la supplementazione di inulina riduce la trigliceridemia post-prandiale e mostra effetto protettivo nei confronti degli effetti dannosi derivanti dagli elevati livelli di colesterolo non esterificato indotti a regimi dietetici iperlipidici	Kok et al, 1998
	La somministrazione cronica di inulina riduce la capacità di sintesi di trigliceridi degli epatociti isolati di ratto. L'effetto è stato dimostrato anche nell'uomo.	Fiordaliso et al, 1995 Letexier et al, 2003
	Obesità	In modello animale la somministrazione di FOS contrasta la formazione della massa grassa e la steatosi epatica

Tabella 6

Patologia	Effetti	Rif. Bibl.
Carenze di Minerali	Potenzialità dei prebiotici nella protezione dall'osteoporosi	Cashman, 2002
	Inulina + FOS favoriscono l'assorbimento del Calcio	Griffin, 2002, van der Heuvel et al, 1999
	FOS migliorano l'assorbimento del magnesio in donne in menopausa	Tapiri et al, 2001
	FOS prevengono la demineralizzazione ossea indotta in modello animale	Scholz-Ahrens et al, 2002
	Il trattamento con inulina riduce le perdite fecali di Ca, Mg, Fe, Zn e Cu, in modello animale	Delzenne et al, 1995
	Lattulosio stimola l'assorbimento del Ca in modello animale	Brommage et al, 1993

ne inoltre l'impiego di prebiotici, da soli o in combinazione con probiotici (sinbiotici), nella terapia delle diarree di varia natura ma anche nel trattamento delle sindromi infiammatorie intestinali.

Più contrastanti sono i dati in merito al ruolo funzionale dell'inulina a livello sistemico e, in particolare, sul metabolismo lipidico. Studi in modelli animali hanno dimostrato una rilevante capacità dei FOS e dell'inulina di ridurre i livelli ematici di colesterolo e trigliceridi. Nell'uomo tuttavia tale effetto sembra meno accentuato e determinato dalla capacità dei FOS di modulare l'espres-

sione genica di alcuni degli enzimi chiave della sintesi epatica dei trigliceridi. Infine recenti studi evidenziano la possibilità che il consumo di inulina possa migliorare, nell'uomo, l'assorbimento di minerali, in particolare di calcio (Lectexier et al, 2003).

Sulla base degli effetti funzionali evidenziati nell'ultimo decennio per queste sostanze, la definizione di prebiotico accettata fino ad oggi e basata essenzialmente sul concetto della modulazione della microflora intestinale, appare un poco limitativa. Sembrerebbe opportuno dunque alzare il target re-

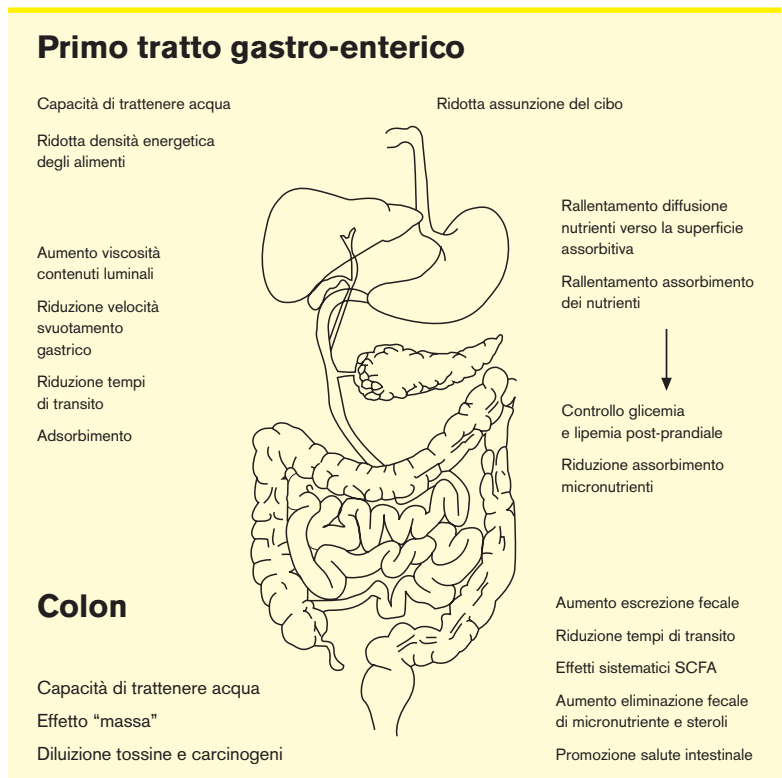
lativo alla funzionalità di questi composti, visto il loro ruolo nutrizionale e fisiologico. Recentemente infatti lo stesso Gibson ha proposto di aggiornare la sua precedente definizione di prebiotico... *"... selectively fermented ingredient that allows specific changes, both in the composition and/or activity in the gastrointestinal microflora that confers benefits upon host wellbeing and health ..."* (Gibson, 2004).

EFFETTI FUNZIONALI DELLA FIBRA ALIMENTARE

Oltre agli effetti funzionali specifici evidenziati per le diverse classi di composti costituenti la fibra alimentare sinteticamente riassunti nei paragrafi precedenti, è necessario accennare anche a quelli che sono i più comuni effetti fisiologici riconosciuti per la fibra alimentare intesa nel suo complesso. Più che le caratteristiche chimiche, sono le pro-

Figura 4

Principali effetti funzionali della fibra alimentare in relazione alle caratteristiche chimico-fisiche della fibra stessa



prietà chimico-fisiche della fibra alimentare a determinare i molteplici effetti fisiologici evidenziati per questo importante componente degli alimenti vegetali (Figura 4).

La solubilità è una delle proprietà più importanti: spesso le fibre hanno porzioni insolubili, costituite da segmenti di catene ordinate ed impaccate, ed altre porzioni solubili, che promuovono l'idratazione e il rigonfiamento.

La capacità di legare acqua è una caratteristica della fibra determinata in gran parte dalla presenza di zuccheri con gruppi polari liberi nei polisaccaridi costituenti la fibra stessa. Le pectine, le mucillagini e, in grado minore, le emicellulose, hanno la massima capacità di legare acqua. Ciò può determinare una maggiore viscosità dei contenuti gastrici e intestinali e influenzare la velocità di assorbimento dei nutrienti. Un'altra proprietà della fibra è quella di poter legare cationi ed è ovvio che, qualora si tratti di micronutrienti come ferro, calcio, zinco ecc., questa caratteristica può portare ad effetti indesiderabili in termini nutrizionali. D'altra parte, questa stessa capacità di "binding" della fibra alimentare si esplica anche su molecole come colesterolo, acidi biliari, con conseguenze positive sul metabolismo lipidico; l'aumentata escrezione fecale di acidi biliari,

ad esempio, ne modifica il ricircolo enteroepatico e quindi si può riflettere in un accresciuto impiego di colesterolo plasmatico necessario per la loro sintesi.

La fibra insolubile è in grado di modulare positivamente la funzione intestinale: promuovendo l'aumento della massa fecale, favorisce l'evacuazione e riduce i tempi di transito, evitando dunque che potenziali cancerogeni possano permanere a lungo a contatto con la mucosa intestinale. La modulazione dell'assorbimento dei nutrienti da parte della frazione solubile della fibra alimentare si esplica attraverso meccanismi quali il rallentamento dello svuotamento gastrico e della diffusione dei nutrienti verso la membrana assorbitiva, fenomeni dovuti alla viscosità dei contenuti luminali indotta dalla fibra solubile; inoltre non è da sottovalutare anche l'effetto della viscosità nel ritardare il contatto tra enzimi digestivi e loro substrati (Schneeman et al, 1985).

Le fibre solubili inoltre vengono fermentate dalla microflora del colon (Figura 5), determinando un aumento della massa batterica e la liberazione di prodotti di fermentazione come acidi grassi a corta catena (acetato, propionato e butirato) e gas (idrogeno, anidride carbonica, metano, solfuro di idrogeno).

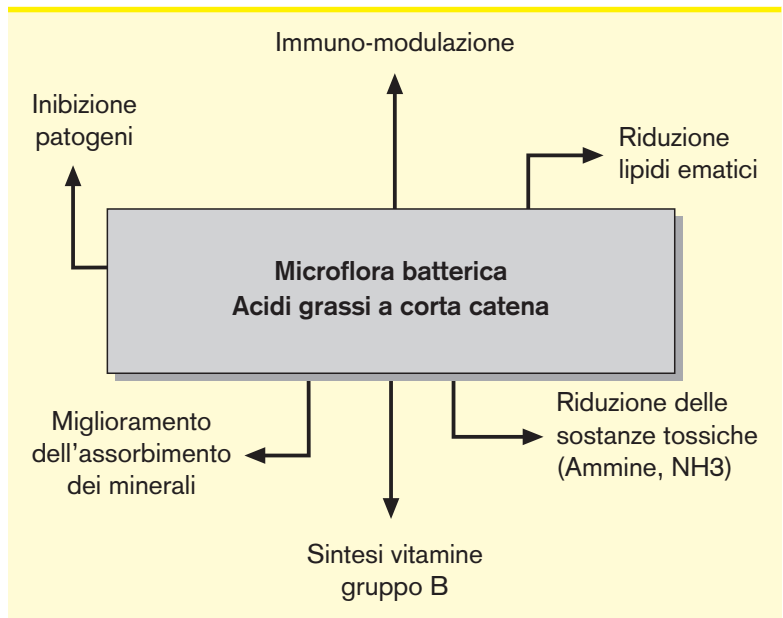
I prodotti di fermentazione vengono assorbiti dalla mucosa intestinale, che distribuisce in circolo prevalentemente propionato ed acetato, mentre conserva il butirrato per il suo metabolismo energetico. Il propionato, captato prevalentemente a livello epatico, ha dimostrato di poter inibire l'attività della HMG-CoA-reduttasi, enzima chiave nella sintesi di colesterolo (Illman et al, 1988). L'acetato invece sembrerebbe migliorare l'efficienza dell'uptake di glucosio da parte del tessuto muscolare e adiposo in quanto determina una caduta dei livelli ematici di acidi grassi non esterificati (NEFA) (Akaji et al, 1989), i

quali competono con il glucosio per l'utilizzo da parte di questi due tessuti (Randle, 1964).

La fermentazione della fibra sembra inoltre in grado di modulare alcune attività enzimatiche batteriche: la diminuzione di pH che deriva dalla presenza di acidi a corta catena nel colon determina, per esempio, l'inibizione della deidrossilazione degli acidi biliari. In questa trasformazione si ha la conversione degli acidi biliari da primari a secondari, composti, questi ultimi, ad elevato potenziale citotossico (Rafter et al, 2004).

L'effetto di riduzione del pH intestinale, inoltre, è considerato altamente

Figura 5
Rappresentazione schematica delle relazioni tra fermentazione intestinale ed effetti fisiologici della fibra alimentare



positivo in quanto alcuni studi epidemiologici correlano positivamente il rischio di cancro al colon al pH fecale (Walker, 1986).

I meccanismi descritti sono alla base degli effetti positivi riscontrati sul metabolismo glico-lipidico a seguito del consumo di alimenti ricchi in fibra: le fibre di avena, guar, pectine e psyllium sono risultate particolarmente efficaci nel ridurre i livelli ematici di colesterolo totale, LDL e trigliceridi, principali parametri ematochimici legati al rischio cardiovascolare. Numerose sono d'altra parte le evidenze sperimentali riguardanti gli effetti positivi della fibra sul metabolismo glucidico: diete ad alto tenore in fibra solubile comportano infatti riduzioni significative dei parametri ematochimici indici di controllo glicemico, come la glicemia basale, quella post-prandiale, l'emoglobina glicata.

La fibra alimentare esplica anche un ruolo importante nel controllo dell'intake energetico grazie ad un'azione di potenziamento della sensazione di sazietà. I meccanismi di azione implicati sono riconducibili a diversi fattori: per gli alimenti ricchi in fibra è più elevato il tempo necessario per la masticazione, e ciò comporta un incremento della secrezione salivare e un rallentamento dello svuotamento gastrico; in secondo

luogo, in presenza di fibra si ha una maggiore distensione gastrica, dovuta alla capacità della fibra di assorbire acqua; infine gli effetti della fibra sulle risposte glicemiche ed insulinemiche post-prandiali, possono modulare anche il rilascio di alcuni ormoni gastrointestinali, come la colecistochinina, implicati nel determinare la sensazione di sazietà.

Diete ad alto tenore in fibra si propongono dunque come un ottimo strumento nel combattere le malattie legate a sindromi metaboliche, tanto che le raccomandazioni dietetiche dei più importanti organismi internazionali suggeriscono di incentivare il consumo di alimenti ricchi in fibra alimentare in modo da raggiungere livelli di assunzione compresi tra i 25 ed i 35 grammi al giorno.

BIBLIOGRAFIA

AACC REPORT

The definition of Dietary Fiber.
Cereal Foods World 46: 112-126, 2001.

Adlercreutz H & Mazur W
Phyto-oestrogens and western diseases.
Ann Med 29: 95-100, 1997.

AFFSA (2005)

Effects of probiotics and prebiotics on flora and immunity in adults.
<http://www.usprobiotics.org/docs/AFFSA%20probiotic%20prebiotic%20flora%20immunity%2005.pdf>

Agostoni C, Axelsson I, Braegger C, Goulet O, Kozletko B, Michaelsen KF, Rigo J, Shamir R, Szajewska H, Turk D, Weaver LT. ESPGHAN Committee on Nutrition.
Probiotic bacteria in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition.
J Pediatr Gastroenterol Nutr. 38: 365-374, 2004.

Akanji AO, Bruce MA, Frayn KN
Effect of acetate infusion on energy expenditure and substrate oxidation rates in non-diabetic and diabetic subjects.
Eur J Clin Nutr 43: 107-115, 1989.

Charalampopoulos D, Pandiella SS, Webb C
Growth studies of potentially probiotic lactic acid bacteria in cereal-based substrates.
J Appl Microbiol 92: 851-859, 2002.

Cummings JH, Beatty ER, Kingman SM, Bingham SA, Englyst HN.
Digestion and physiological properties of resistant starch in the human large bowel.
Br J Nutr 75: 733-747, 1996.

Diplock AT, Aggett PJ, Ashwell M, Bornet F, Fern EB, Roberfroid MB
Scientific concepts of functional foods in Europe: Consensus Document.
Br J Nutr 81 (Suppl 1): S1-S27, 1999.

D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ
Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis.
BMJ 8, 324: 1361, 2002.

FAO/WHO.

Report of the Joint FAO/WHO expert consultation on carbohydrates in human nutrition.
April 14-18, 1998: available on line (www.fao.org).

Fenwick RM

Physiologically functional foods: the concept. Crossroads '91: foods of the 90's.
Proceedings of the New Zealand Institute of Food Science and Technology Conference, Nelson, New Zealand, 15th-18th May 1991.
New Zealand Institute of Food Science and Technology (N21FST), Christchurch, New Zealand: pg. 143-149.

Gey KF, Puska P, Jordan P, Moser UK
Inverse correlation between plasma vitamin E and mortality from ischemic heart disease in cross-cultural epidemiology.
Am J Clin Nutr 53: 326S-334S, 1991.

Gibson GR, Probert HM, Van Loo J, Rastall RA, Roberfroid MB
Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics.
Nut Res Rev 17: 259-275, 2004.

Gibson GR

Dietary modulation of the human gut microflora using the prebiotics oligofructose and inulin.
J Nutr 129 (Suppl 7):1438S-1441S, 1999.

Gibson GR, Roberfroid MB

Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics.
J Nutr 125: 1401-1412, 1995.

Hipsley EH

Dietary "fibre" and pregnancy toxemia.
Br Med J 2: 420-422, 1953.

<http://www.flair-flow.com/consumer-docs/probioti.pdf>

<http://www.ministerosalute.it/alimenti/nutrizione/linee.jsp?lang=italiano&label=pro&id=94&dad=s>

- Illman R J, Topping D L, McIntosh G H, Trimble RP, Storer GB, Taylor MN, Cheng BQ
Hypocholesterolemic effects of dietary propionate: studies in whole animals and perfused rat liver.
Ann Nutr Metab 32: 97-107, 1988.
- Laine R, Salminen S, Benno Y, Ouwehand AC
Performance of bifidobacteria in oat-based media.
Int J Food Microbiol 83: 105-109, 2003.
- Lavermicocca P, Valerio F, Lonigro SL, De Angelis M, Morelli L, Callegari ML, Rizzello CG, Visconti A
Study of adhesion and survival of lactobacilli and bifidobacteria on table olives with the aim of formulating a new probiotic food.
Appl Environ Microbiol 71: 4233-4240, 2005.
- Letexier D, Diraison F, Beylot M
Addition of inulin to a moderately high-carbohydrate diet reduces hepatic lipogenesis and plasma triacylglycerol concentrations in humans.
Am J Clin Nutr 77: 559-564, 2003.
- Manach C, Scalbert A, Morand C, Remesey C, Jimenez L
Polyphenols: food sources and bioavailability.
Am J Clin Nutr 79: 727-747, 2004.
- Martensson O, Oste R, Holst O
The effect of yoghurt culture on the survival of probiotic bacteria in oat-base, non-dairy products.
Food Res Int 35: 775-784, 2002.
- Metchnikoff E
Lactic acid as inhibiting intestinal putrefaction.
In: *The prolongation of life: optimistic studies.* pp161-183 W. Heinemann, London, 1907.
- Pool-Zobel BL, Bub A, Muller H, Wollowski I, Rechkemmer G
Consumption of vegetables reduces genetic damage in humans: first results of a human intervention trial with carotenoid-rich foods.
Carcinogenesis; 18: 1847-1850, 1997.
- Proskey L, Asp NG, Furda I, DeVries JW, Schweizer TF, Harland BF
Determination of total dietary fiber in foods and food products: collaborative study.
AOAC 68: 677-679, 1985.
- Rafter J, Govers M, Martel P, Pannemas D, Pool-Zobel B, Rechkemmer G, Rowland I, Tuijtelaars S, Van Loo J
PASSCLAIM: diet-related cancer.
Eur J Nutr 43 (Suppl 2): II/47-II/84, 2004.
- Randle PJ, Newsholme EA, Garland PB
Regulation of glucose uptake by muscle. Effects of fatty acids, chetone bodies, and pyruvate and alloxan-diabetes and starvation, on the uptake and metabolic fate of glucose in rat heart and diaphragm muscles.
Biochem J 93: 652-665, 1964.
- Riso P, Pinder A, Santangelo A, Porrini M
Does tomato consumption effectively increase the resistance of lymphocyte DNA to oxidative damage.
Am J Clin Nutr 69: 712-718, 1999.
- Roberfroid M.
Dietary fiber, inulin, and oligofructose: a review comparing their physiological effects.
Crit Rev Food Sci Nutr 33: 103-148, 1993.
- Sajilata MG, Singhal RS, Kulkarni PK
Resistant Starch - a review.
Comprehensive reviews in food science and food safety 5: 1-17, 2006.
- Sakata T
Effects of short-chain fatty acids on the proliferation of gut epithelial cells in vivo.
In : Cummings JH, Rombeau JL, Sakata T eds. *Physiological and clinical aspects of short-chain fatty acids.* Cambridge University Press, Cambridge. Cap 19: 289-305, 1995.
- Santos MS, Meydani SN, Leka L et al
Natural killer cell activity in elderly men is enhanced by β -carotene supplementation.
Am J Clin Nutr 64: 772-777, 1996.

Schneeman BO, Gallacher D
Effects of dietary fiber on digestive enzyme activity and bile acids in the small intestine.
Proc. Soc Exp Biol Med 180: 409-414, 1985.

Stephens NG, Parson A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ, Brown MJ
Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS).
Lancet 347: 781-786, 1996.

Szajewska H, Mrukowicz JZ
Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials.
J Pediatr Gastroenterol Nutr 33 (Suppl 2): S17-25 2001.

Szajewska H, Mrukowicz JZ
Probiotics in prevention of antibiotic-associated diarrhea: meta-analysis.
J Pediatr Jan 142: 85, 2003.

Trowell HC
Diabetes mellitus death rate in England and Wales, 1920-1970 and food supplies.
Lancet 2: 998-1001, 1974.

Van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM, Christakis DA.
Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis.
Pediatrics 109: 678-684, 2002.

Walker ARP, Walker BF, Walker AJ
Fecal pH, dietary fiber intake and proeness to colon cancer in four south African populations.
Br J Cancer 53: 489-495, 1986.

Young GP, Gibson PR
Butyrate and the human cancer cell.
In Cummings JH, Rombeau JL, Sakata T. eds. Physiological and clinical aspects of short-chain fatty acids.
Cambridge University Press, Cambridge; cap 21: 319-335, 1995.

Young J
A perspective on functional foods.
Food Sci Tech Today 10: 18-21, 1996.

Yue X
Perspectives on the 21st century development of functional foods: bridging Chinese medicated diet and functional foods.
Intern J Food Sci Tech 36 : 229-242, 2001.

G.PIVA*, P. RESMINI**

* Istituto Scienze degli Alimenti e della Nutrizione - Facoltà di Agraria
Università Cattolica del Sacro Cuore di Piacenza** Dipartimento di Scienze e Tecnologie Alimentari e Microbiologiche
Università degli Studi di Milano

PREMESSA

Recentemente un gruppo di ricercatori (Scott et al., 2005) ha pubblicato su *Nature* i risultati di una ricerca sull'evoluzione della dieta in due specie di antichi ominidi, l'*Australopithecus africanus* (vissuto 3,3-2,3 milioni di anni fa) e il *Paranthropus robustus* (vissuto 2,0-1,3 milioni di anni fa). Le abitudini alimentari avevano molte aree di sovrapposizione, anche se con caratteristiche differenti, come è documentato dal diverso sviluppo della dentatura, che risulta indicare un consumo di cibi più consistenti e friabili da parte del *P. robustus*. La conclusione da parte dei ricercatori è che "Le differenze di evoluzione, in termini di dieta, non sono derivate da scelte preferenziali ma sono state la conseguenza della disponibilità delle varie tipologie di alimenti" (*"The differences in their evolution in terms of diets is not driven by their prefe-*

rences, but by scarcity"). In altre parole le differenti disponibilità alimentari avrebbero condizionato la fase evolutiva dei predecessori dei nostri antenati.

Secondo la scuola antropologica californiana, l'eccezionale sviluppo del cervello umano andrebbe ricondotto ad un lungo periodo nel quale l'alimentazione base degli ominidi dai quali discendiamo era costituita da molluschi e crostacei. "Questi alimenti sono ricchi di colesterolo, acidi grassi polinsaturi, sali minerali (fra cui lo iodio), proteine, cioè una composizione vicina a quella del cervello, che verosimilmente se ne avvantaggiò" (Arsenio & Strata, 1995). Fu quindi verosimilmente favorita la selezione di individui con un importante sviluppo cerebrale.

Il nostro progenitore più diretto, l'*Homo sapiens*, con un'alimentazione prevalentemente basata sulla caccia-gione, sulla raccolta di vegetali, di molluschi e insetti, è stato condizionato nel suo adattamento metabolico da questi

alimenti assunti per millenni. È un condizionamento del quale certamente risentiamo ancora oggi.

Il periodo alimentare legato all'avvento dell'agricoltura, che soprattutto ha comportato un aumento apprezzabile della disponibilità di cereali, è relativamente recente e percentualmente rappresenta una parte molto modesta del periodo nel quale si è sviluppata la fase evolutiva conclusiva della specie umana.

Lo sviluppo delle coltivazioni organizzate (agricoltura) ha aumentato le disponibilità di prodotti eduli ed ha consentito la formazione di aggregati umani strutturati, fino alla costruzione delle prime città e alla nascita delle varie civiltà.

L'innovazione tecnologica che ha assicurato ai nostri antenati una capacità di procurarsi il cibo superiore a quella di altre specie è stata l'acquisizione della padronanza nell'uso del fuoco. Di questo era ben conscio il mondo classico, come emerge dal tragico mito di Prometeo, punito dagli dei per essersi impadronito del fuoco. Per questo si era reso simile a loro.

Il possesso della tecnologia del fuoco ha messo nelle mani dell'uomo pre-agricoltore un enorme potere. Il fuoco serviva non solo per riscaldarsi, per difendersi dagli animali, per cuocere e

conservare i cibi, come di solito si crede, ma ha avuto effetti sconvolgenti sul piano ecologico. È stato usato come strumento, in modo conscio od inconscio, per modificare il territorio. Incendi spontanei o voluti hanno condizionato le aree di cacciagione favorendo lo sviluppo di essenze vegetali utili agli animali da cacciare od allevare, hanno selezionato i vegetali che sono stati alla base delle prime forme di agricoltura (cereali e/o piante da frutto).

Nella caverna di Ciu-Cu-Tien, in Cina, furono trovati cumuli di ceneri alti 6 metri, che evidenziano come l'uomo di Pechino, vissuto fra i 310.000 ed i 290.000 anni fa, che era prevalentemente cacciatore, anche se nella sua dieta erano compresi frutti ed ortaggi, era in grado di conservare (forse non accendere) il fuoco e di utilizzarlo adeguatamente.

L'uso del fuoco per disboscare periodicamente i territori, praticato, possiamo affermare con una adeguata "preparazione ecologica concreta", già dall'uomo nel Paleolitico, è stato alla base dello sviluppo del sistema agricolo e di civilizzazione che oggi conosciamo. In era preistorica si può parlare di "economia da incendio" (Forni, 1990). La pratica di incendi periodici è ancora oggi attuale, durante il periodo secco, nel-

le zone ove è diffusa la savana in certe aree, soprattutto in Africa.

Il fuoco ha consentito di modificare le nostre disponibilità alimentari e di assicurare la conquista da parte dell'uomo della terra e, inoltre, ha probabilmente ha condizionato il nostro processo evolutivo.

Lo sviluppo del sistema agro-pastorale è stato condizionato dagli incendi. Questo fatto ha indotto in alcune aree del pianeta la selezione di popolazioni con capacità specifiche di utilizzare certi alimenti. L'allevamento di animali per la produzione del latte, tipico di alcune zone, ha favorito selezioni di individui dotati anche in età adulta "dell'enzima digestivo lattasi intestinale, avendo a disposizione il latte..." (Arsenio e Strata, 1995).

L'uomo è sempre stato alla ricerca di nuove fonti alimentari, dato che la loro disponibilità condizionava la sopravvivenza delle popolazioni. È un problema che ancor oggi interessa una parte rilevante delle popolazioni. Nel contempo era alla ricerca di alimenti che non dessero problemi per la presenza di sostanze tossiche e di processi che consentissero di migliorare il valore nutritivo degli alimenti disponibili e, se necessario, di sanificarli. In misura maggiore o minore, tutti gli alimenti, anche quelli

entrati nell'uso comune, contengono sostanze che possono avere effetti indesiderati, anche gravi sull'organismo animale. Pensiamo alle intolleranze di alcuni individui nei riguardi del glutine, del latte, del pesce, delle uova, di certa frutta. A volte il problema non riguarda una minoranza di persone ma può interessare larghi strati della popolazione. Un esempio emblematico può essere dato dal latte.

Oltre al problema di sostanze tossiche specifiche presenti naturalmente negli alimenti o di molecole in grado di determinare forme di intolleranza più o meno grave, vi è il problema della contaminazione degli alimenti con sostanze tossiche (es. metalli pesanti, micotossine ecc.) o microrganismi patogeni.

A questi ultimi è stata dedicata particolare attenzione e un enorme passo avanti è stato fatto a seguito delle ricerche di Pasteur. Nonostante l'evoluzione delle conoscenze nel settore dell'igiene alimentare, l'applicazione di trattamenti sempre più efficaci e la diffusione di procedure rigorose nell'industria agro-alimentare, le possibilità di miglioramento sono ancora molto rilevanti.

La presenza di microrganismi patogeni negli alimenti destinati all'uomo è un problema che coinvolge tutti i paesi. Anche i paesi considerati più sviluppati

non ne sono indenni. Negli USA si stima (CDC, 2004) che, in media, 76 milioni di americani soffrano di infezioni di origine alimentare, con circa 325.000 ricoveri ospedalieri e 5.000 morti. Questa situazione determinerebbe un costo complessivo di 7 miliardi di dollari (USDA/ERS, 2000).

Un'applicazione corretta dei principi dell'HACCP in tutta la filiera produttiva consente di contenere drasticamente la contaminazione. Fra il 2002 ed il 2003, a seguito di una serie di interventi, negli USA, le infezioni da *E. coli* O157:H7 sono diminuite del 36% (CDC, 2004), ma in ogni caso, nel complesso, le malattie di origine alimentare rappresentano un rischio inaccettabile per la salute pubblica.

Ci si è resi conto che i processi tecnologici applicati nella filiera alimentare sono in molti casi inadeguati a garantire un sufficiente livello di sicurezza: sia perché alcuni contaminanti (es. diossine, micotossine ecc.) od agenti patogeni (es. agente della BSE) non sono sensibili ai trattamenti termici ad effetto sanificante normalmente previsti dai processi tecnologici convenzionali, sia perché una parte importante degli alimenti è solo parzialmente sottoposta a processi adeguati (es. consumo di prodotti freschi o poco cotti).

SICUREZZA ALIMENTARE, UN PROBLEMA POLITICO

Ne è derivata la necessità di affrontare il problema della sicurezza alimentare in modo globale, come chiaramente indicato dalla Commissione UE con la pubblicazione del Libro Bianco sulla sicurezza alimentare (Bruxelles, 12 Gennaio 2000) a seguito dell'emergenza BSE, che ha portato al Regolamento 178/2001. Si tratta di un regolamento che si pone l'obiettivo di affrontare il problema della sicurezza in modo organico, a partire dalla produzione primaria, attraverso tutta la filiera produttiva, fino al consumatore. Uno dei cardini è certamente rappresentato dalla necessità di poter conoscere l'origine delle materie prime e di poterle rintracciare attraverso tutta la filiera, sia si tratti di prodotti di origine vegetale, sia si tratti di prodotti di origine animale. È quindi in atto un processo di uniformazione delle normative degli alimenti destinati all'uomo e di quelli destinati agli animali.

Nell'intento di fornire al consumatore alimenti sempre più sicuri e di qualità più elevata, una particolare attenzione va posta ai processi tecnologici innovativi proposti con la finalità di fornire maggiori garanzie igieniche, di migliorare la qualità nutrizionale in senso lato

degli alimenti, di soddisfare l'esigenza del consumatore di disporre di alimenti che mantengano al massimo le prerogative originali (desiderio di alimenti freschi). In merito a quest'ultimo aspetto, va guardato con attenzione l'interesse per il consumo di latte fresco non pastorizzato da parte di una certa fascia di utenti, desiderosi di disporre di un alimento che non abbia subito alcuna modificazione per effetto dei trattamenti, pur blandi, richiesti dalla pastorizzazione. Si tratta in questo caso di una produzione ottenuta con un approccio di filiera molto complesso, che impone un'attenzione elevatissima per il rispetto di norme igieniche finalizzate ad assicurare l'assenza di rischi di zoonosi e livelli di carica microbica totale alla mungitura adeguatamente contenuti, secondo quanto prevede l'attuale legislazione. Va ricordato che anche il latte destinato alla produzione di formaggi a lunga stagionatura (es. formaggi Grana Padano e Parmigiano Reggiano) non subisce trattamenti di pastorizzazione (D.P.R. n. 54 del 14.1.1997).

In pratica, con l'approccio voluto dalla Commissione e sintetizzato dalla espressione "dal campo alla tavola", è superato l'aspetto che la tecnologia può assicurare qualità e sicurezza indi-

pendentemente dall'origine della materia prima.

TECNOLOGIE DI TRATTAMENTO DEGLI ALIMENTI E SICUREZZA ALIMENTARE

A prescindere da alcuni processi di trasformazione degli alimenti che si sono venuti consolidando nei secoli (caseificazione del latte, produzione dei salumi, basati sull'impiego del sale) e che hanno dato origine a tutta una serie di prodotti alimentari più o meno differenziati, il ruolo più rilevante nel trattamento degli alimenti spetta al fuoco, cui bisogna associare anche l'affumicatura dei cibi (es. pesce).

Ai trattamenti termici è affidato il compito di controllare la contaminazione da agenti patogeni, di inattivare molecole a funzione tossica o antinutrizionale, di migliorare la sapidità e la digeribilità degli alimenti. Partendo dalla cucina si è passati ai processi industriali di trattamento degli alimenti, soprattutto al fine di assicurarne un'adeguata conservazione.

Nell'ambito di un bilancio rischio/beneficio, si accettavano alcuni effetti non positivi dei trattamenti termici sulla sapidità, sul contenuto in vitamine, sulle prerogative nutrizionali o extra nutrizionali di alcune frazioni dei macrocomponenti (proteine, carboidrati, lipidi).

Vi è però sempre più la richiesta, da parte dei consumatori, di prodotti "freschi", che siano al massimo sottoposti a processi molto moderati che comportino una perdita minima di colore, sapore e principi nutritivi. Si stanno quindi sviluppando tecnologie che non comportano trattamenti termici, ma che possono essere di potenziale interesse anche per le produzioni industriali. Fra queste tecnologie si possono ricordare i processi ad alta pressione, i campi elettrici pulsanti, la luce pulsante ad alta intensità, i trattamenti di irradiazione o con ultrasuoni e il confezionamento in atmosfera modificata (Hover, 1997). Si sta andando alla ricerca di processi che utilizzino fonti di energia alternative a quella termica per assicurare, al più alto livello, le caratteristiche nutrizionali del prodotto originario, per eventualmente migliorarne le caratteristiche nutrizionali e per garantire un'adeguata sanificazione.

TRATTAMENTI AD ALTA PRESSIONE ("PASCALIZZAZIONE" O "COMPATTAZIONE IDROSTATICA")

Le prime esperienze sugli effetti del trattamento degli alimenti con altissime pressioni risalgono ad oltre un secolo fa. Hite (1989) evidenziò che il trattamento del latte e della carne con questo processo a temperatura ambiente subivano una drastica riduzione della contaminazione microbica, senza che questo determinasse un apprezzabile aumento della temperatura.

I processi che utilizzano elevate pressioni idrauliche, in genere comprese fra i 300 ed i 700 MPa (3000-7000 bar) per alcuni minuti, sono in grado di distruggere le forme vegetative dei microrganismi. L'efficacia dipende dalla combinazione pressione/tempo. Nei riguardi di alcuni patogeni contaminanti il latte (*Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*), si può ottenere una riduzione di 4-6 log (Wan et al, 2005). Le spore batteriche sono molto più resistenti alla pressione ed anche a trattamenti di 1.000 MPa, ma se l'alta pressione è abbinata a moderato riscaldamento e ad un basso pH, si assicura un'adeguata inattivazione (Farkas & Hoover, 2001).

La morte delle cellule microbiche sarebbe la conseguenza della modifica del volume che si viene a determinare nel sistema biologico a seguito delle alte pressioni, con interferenze sulle reazioni chimico-biologiche in funzione del loro andamento termodinamico. Le reazioni che comportano una riduzione del volume globale, come l'idrolisi acida delle proteine, sono favorite dagli incrementi di pressione. La reazione di Maillard comporta un aumento di volume, quindi è rallentata dalle alte pressioni.

A livello delle strutture cellulari le alte pressioni inducono una parziale disorganizzazione delle strutture proteiche per modifiche nei legami idrogeno ed elettrostatici, quindi vanno a modificare la loro struttura spaziale, ma non interferiscono sui legami di tipo covalente. Per ottenere effetti di tipo irreversibile sull'attività enzimatica, si richiedono trattamenti superiori a 400 MPa (Kunugi, 1989). Pressioni più basse, attorno ai 200 MPa, stimolerebbero ad esempio alcune attività enzimatiche come quella della termolisina, con risultati interessanti quali l'idrolisi totale della β -lattoglobulina del latte, la principale causa dell'allergia nota come "crosta del latte". Gli effetti sulle cellule vegetative sarebbero soprattutto dovuti alle conseguenze delle alterazioni prevalen-

temente a carico delle membrane cellulari.

La pascalizzazione, oltre all'abbattimento della carica microbica patogena, favorisce l'aumento della shelf-life dei prodotti deperibili, aumenta la digeribilità, in particolare della quota proteica, mantenendo inalterate le caratteristiche originarie del prodotto (sapore, odore, calore). Anche le prerogative reologiche possono essere modificate e portare a prodotti con caratteristiche nuove, ad esempio a ridotto effetto allergizzante.

Un'accentuazione dell'effetto sterilizzante si ottiene con un trattamento di tipo "pulsatorio", che consiste nella ripetizione per alcune volte del trattamento ad alta pressione (Meyer et al., 2002). Sono stati effettuati numerosi studi per identificare le condizioni ottimali di pressione, temperatura e tempo al fine di ottenere i risultati più soddisfacenti nelle differenti condizioni di contaminazione e dal tipo di contaminazione (maggiore o minore presenza di spore). Ad esempio, in prodotti con un tenore in grassi inferiore al 10%, con un'attività dell'acqua di circa 0,82 e con un pH di circa 4,5 si ottiene sterilità con trattamenti a pressioni di 621 MPa e a temperatura di 105 °C o introducendo trattamenti pulsatori. Due trattamenti a 90 °C e 690 MPa hanno effetto steri-

lizzante. Il fattore che viene valutato come riferimento è la termosensibilità dei prodotti. Molti piatti a base di maccheroni e formaggio, tortelli con tonno, bistecche alla Strogonof, piatti di pasta non sono influenzati nelle loro caratteristiche nutrizionali e sensoriali dai trattamenti. La pasta mantiene le caratteristiche tipiche della pasta al dente. Verdure come le carote, il sedano, le cipolle, i fagioli verdi e il cavolfiore mantengono caratteristiche vicine a quelle del prodotto originale e restano croccanti. In pratica è possibile sterilizzare utilizzando adeguate pressioni e con due trattamenti in successione: piatti a base di carne, pasta, intingoli vari e la maggior parte dei vegetali a 90 °C (690 MPa); la maggior parte delle verdure e patate intere a 80 °C (828 MPa); derivati delle patate e pesce a 70 °C (1172 MPa); uova e latte a 60 °C (1700 MPa) (Meyer et al., 2002). Evidentemente quanto più si opera a basse temperature tanto più vengono mantenute le caratteristiche originarie dei prodotti.

CAMPI ELETTRICI PULSANTI

Scariche elettriche ad alta tensione ad effetto pulsante in soluzioni acquose di vari alimenti (succo di mele, latte par-

zialmente sgrassato, uova, minestra di piselli) determinano un significativo effetto sui microrganismi presenti, con apprezzabile aumento della shelf-life. Il trattamento comporta l'utilizzo di tensioni elevati (20-80 kV) e determina alterazione della membrane delle cellule batteriche con loro lisi. I trattamenti sono estremamente brevi, dell'ordine di microsecondi, e l'aumento di temperatura è molto modesto, dell'ordine di 2-5 °C in funzione dell'apparecchiatura utilizzata. Una notevole varietà di microrganismi risulta inattivata, compresi *Escherichia coli* O157:H7, *Salmonella* spp. *Staphylococcus aureus*, *Lactobacillus* spp. *Bacillus subtilis*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Listeria monocytogenes* e *Zygosaccharomyces bailii* (Barbosa-Canovas & Zhang, 2001). Le spore sono in genere resistenti ai campi elettrici pulsanti, quindi l'efficacia è limitata e per ottenere un effetto completo il loro utilizzo va abbinato ad altri trattamenti. Questo processo di pastorizzazione a bassa temperatura fornisce risultati particolarmente interessanti dal punto di vista chimico, fisico, sensoriale ed igienico, ad esempio nel caso dell'uovo integrale, e si presta al mantenimento di colo-

re, vitamine (ac. ascorbico) e pro-vitamine (carotene) in prodotti a base di frutta (Knort et al., 2002).

Il succo zuccherino estratto dalle barbabietole dopo trattamento con campi elettrici pulsanti è privo di sostanze pectiche (derivati dell'ac. galatturonico). È la conseguenza di un processo di estrazione a bassa temperatura. L'assenza di sostanze pectiche è particolarmente positivo per i processi industriali di produzione, in quanto si ha un notevole miglioramento dei processi di filtrazione e purificazione (Bouzrara & Vorobiev, 2000).

È una tipologia di trattamento che si presta a mantenere le caratteristiche di prodotti speciali. Nel caso di latte di soia arricchito con concentrato di proteine di latte iperimminuzzato, l'applicazione di 41KV/cm per 54 microsecondi riduce la carica microbica di 5,3 log senza interferenze significative sull'attività delle IgG bovine (Li et al., 2003).

Si tratta di un'applicazione emer-

gente nel campo dell'industria degli alimenti. È un processo che ha molte potenzialità per alimenti sensibili ai trattamenti termici, in particolare alcuni alimenti funzionali.

TRATTAMENTI CON RADIAZIONI IONIZZANTI

Il trattamento con radiazioni ionizzanti degli alimenti, con la finalità di abbattere la carica microbica, soprattutto la presenza di patogeni, e di allungare la shelf-life degli alimenti, è procedura oggetto di ricerca da oltre 50 anni. È stata approvata come procedura di trattamento in vari alimenti negli USA e per alcuni alimenti nell'UE (Direttive comunitarie 1999/2/CE e 1999/3/CE, recepite in Italia con il D.L.vo 30 gennaio 2001, n. 94). In particolare i vari paesi dell'UE hanno provveduto con autorizzazioni specifiche.¹ In Italia è ammesso il trattamento solo alla categoria delle

¹ Autorizzazioni previste da alcuni paesi dell'UE

Belgio	Patate, cipolle, aglio, scalogno, pollame, cosce di rana e gamberi surgelati, albume d'uovo
Francia	Piante aromatiche surgelate, cipolle, aglio, scalogno, frutta e verdura secca, fiocchi e germi di cereali, farina di riso, gomma arabica, pollame, cosce di rana e gamberi surgelati, albume d'uovo, caseina e caseinati
Italia	Patate, aglio, cipolle
Paesi bassi	Legumi, frutta e verdura secca, fiocchi di cereali, gomma arabica, cosce di rana e gamberi surgelati, pollame, albume d'uovo
Regno Unito	Patate, cipolle, aglio, scalogno, legumi, frutta e verdura fresca e secca (inclusi funghi e pomodori), cereali, pollame, pesci e molluschi

erbe, spezie e condimenti vegetali alla dose massima di 10kGy. Gli effetti delle radiazioni ionizzanti sono esaminati in modo esteso in una recente rassegna di Smith & Pillai (2004).

Per i trattamenti sono impiegate radiazioni ionizzanti ad intensità controllata, in grado di distruggere microrganismi patogeni e insetti negli alimenti e nei prodotti agricoli. Secondo gli esperti dei Centers Disease Control and Prevention (CDC) degli USA (Tauxe, 2001) il trattamento del 50% delle carni bovine, di suino, di pollo e dei prodotti lavorati potrebbe ridurre di un milione le affezioni di origine alimentare, prevenire circa 6.000 casi di affezioni gravi ed evitare, negli USA, 359 decessi all'anno.

Le radiazioni ionizzanti impiegate possono essere ottenute da raggi gamma (da isotopi radioattivi del cobalto 60 o del cesio 137) o radiazioni beta, generate da raggi elettronici. Nessuna di queste radiazioni ha sufficiente energia da indurre radioattività, ma devono avere sufficiente energia da rimuovere elettroni da atomi, in modo da indurre un effetto ionizzante o da formare radicali liberi. Gli elettroni liberati interagiscono con le molecole di DNA microbico determinando la morte dei batteri. L'effetto sterilizzante da parte delle varie fonti di radiazione dipende dalla capacità di

penetrazione. I raggi X hanno capacità di penetrazione decisamente superiore di quanto non abbiano le radiazioni beta, che in genere hanno un effetto superficiale. L'entità delle radiazioni assorbite si misura in rad (1 rad = 100 erg/g) o in grays (1 Gy = 100 rads; 1000 grays sono uguali a 1 kGy). Le radiazioni ionizzanti possono danneggiare il complesso degli acidi nucleici delle cellule microbiche con un'azione diretta od indiretta. In quest'ultimo caso il danneggiamento deriva dalle alterazioni indotte a carico di molecole situate in prossimità del materiale genetico. Sono le molecole di acqua, sempre presenti negli alimenti, che possono essere modificate più facilmente e dare origine a prodotti killer nei riguardi dei batteri. La molecola di acqua può essere modificata per perdita di un elettrone, dando origine a radicali idrossilici e perossido di idrogeno. Si tratta di molecole molto reattive, capaci di interagire con i doppi legami degli acidi nucleici.

La resistenza dei microrganismi patogeni alle radiazioni ionizzanti è piuttosto differenziata. Vari i fattori che interferiscono: i microrganismi con sezioni più piccole presentano in genere resistenza maggiore; le caratteristiche delle pareti cellulari; essere Gram-positivi o Gram-negativi; la numerosità e l'età

delle cellule microbiche; la temperatura del substrato; la maggiore o minore presenza di acqua; il grado di migrazione nel substrato dei prodotti di ionizzazione, compresi i radicali liberi ecc. (Thayer, 2004).

Gli effetti positivi dei trattamenti degli alimenti con radiazioni ionizzanti possono essere sintetizzati in risparmi economici e riduzione del rischio di affezioni alla popolazione umana per distruzione di patogeni, allungamento della shelf-life, miglioramento della qualità di prodotti carnei, di frutta e vegetali conservati, alternativa ai trattamenti di decontaminazione a base di prodotti chimici dei vegetali ecc. Il livello di sicurezza dei prodotti irradiati ed eventuali effetti indesiderati dipendono dalla intensità dell'irradiazione. Da parte di varie organizzazioni governative sono stati indicati i valori da non superare per assicurare il più alto livello possibile di sicurezza in 10 kGy (Health Canada, 2003; FDA, 1986; EC, 2003). Tuttavia anche i trattamenti effettuati ai livelli di sicurezza previsti determinano alcune perdite vitaminiche, nel caso delle carni soprattutto vitamina B1, la vitamina certamente più sensibile alle radiazioni ionizzanti, tanto che è utilizzata come test di riferimento. Si tratta in ogni caso di una perdita che

non penalizza in modo sostanziale i livelli di ingestione.

Non tutti gli alimenti si prestano ai trattamenti, in quanto ne possono derivare variazioni sensoriali indesiderabili per variazioni di sapore, odore e consistenza strutturale, in gran parte quale conseguenza della produzione di radicali liberi (WHO, 1999), come ad esempio le uova, alcuni frutti e verdure.

L'irradiazione della carne bovina non determina apprezzabili variazioni nel colore, nella struttura e nel sapore, almeno con livelli di irradiazione di 3 kGy (Vikers & Wang, 2002), mentre le carni suine e quelle di pollo sarebbero più sensibili e ne deriverebbero variazioni di colore e sapore (Houser et al., 2003; Nam & Ahn, 2002).

Un'interessante applicazione delle radiazioni beta, a bassi dosaggi, è proposta per controllare la contaminazione superficiale da *Listeria monocytogenes* di certi formaggi. Va considerato che questo tipo di contaminazione superficiale è altrimenti difficilmente eliminabile, anche nel caso di un'applicazione attenta delle pratiche dell'HACCP, e che in ogni caso la crosta viene eliminata.

PROCESSI PER FILTRAZIONE SU MEMBRANA

Nell'industria alimentare e delle bevande, la separazione fisica di particelle sta assumendo importanza nella produzione di birra, succhi di frutta, vini e numerosi prodotti lattieri. La filtrazione su membrana è un esempio avvincente di come una tecnologia semplice ed efficiente possa essere usata per migliorare la qualità degli alimenti con eccellenti prospettive future.

La filtrazione su membrana è una tecnica che utilizza una barriera fisica (membrana porosa o filtro) per separare particelle solide da un liquido (Ho & Sirkar, 1992; Moresi & Lo Presti, 2003). Le particelle sono separate, sulla base della loro dimensione e forma, attraverso l'uso di pressione e di membrane appositamente concepite con pori di diametro diverso (da meno di 1 nm a circa 10 µm). Sebbene vi siano diversi metodi di filtrazione su membrana (osmosi inversa, nanofiltrazione, ultrafiltrazione e microfiltrazione, in ordine crescente di dimensione dei pori) lo scopo è sempre quello di separare o concentrare sostanze presenti in un liquido.

Nell'industria degli alimenti e delle bevande, la filtrazione su membrana rappresenta la tecnologia più all'avan-

guardia per concentrare e frazionare componenti macromolecolari dei prodotti trattati, purificare, dessalare numerose bevande. Essa è anche applicata per ottenere il risanamento igienico di alcuni alimenti, evitando l'utilizzo del trattamento termico. Alcuni esempi di prodotti ottenuti con questa tecnica sono: succhi di frutta o di verdure (mela o carota); prodotti lattieri, quali formaggi, ricotta, gelati, burro, yogurt; prodotti lattieri scremati o a basso contenuto di lattosio; latte alimentare; birre a basso grado alcolico, vini, sidro e altro.

Formaggi

L'ultrafiltrazione rappresenta la prima reale innovazione tecnologica con valenza igienica e nutrizionale nella caseificazione (Maubois & Mocquot, 1975; Anonimo, 1995). Con questa tecnica è infatti possibile recuperare alcuni nutrienti (proteine nobili, zuccheri, vitamine solubili, sali minerali) che altrimenti vengono persi nel siero. È inoltre possibile recuperare alcuni sottoprodotti che possono essere utilizzati per altre formulazioni alimentari (Huffman & Harper, 1999; Nelson & Barbano, 2005). Un'altra applicazione nei formaggi è la microfiltrazione del latte allo scopo di eliminare la microflora indesiderata. È quindi possibile produrre formaggi da

latte crudo senza comprometterne l'attitudine alla coagulazione (Saboya & Maubois, 2000). Sempre nel settore caseario le tecnologie per membrana trovano impiego nel risanamento delle saline (El-Gazzar & Marth, 1991) o ancora per concentrare il latte destinato alla trasformazione, al fine di ridurre i costi di trasporto e stoccaggio (Howie, 1999).

Latte alimentare microfiltrato

Le tecniche classiche per risanare il latte e prolungarne la shelf-life sono basate su trattamenti termici quali la pastorizzazione e la sterilizzazione. Questi trattamenti modificano però alcune proprietà sensoriali (il gusto e l'odore) e nutrizionali del latte (AAVV, 1995). La microfiltrazione costituisce un'alternativa al trattamento termico, per ridurre la presenza di batteri indesiderati senza modificare le proprietà organolettiche e nutrizionali del prodotto (Larsen, 1995). Il latte microfiltrato pastorizzato ha una shelf-life più lunga del latte pastorizzato tradizionale in quanto, oltre alle cellule batteriche, vengono eliminate anche le cellule somatiche, i cui enzimi proteolitici (plasmina/plasminogeno), liberando i proteso-peptoni per degradazione della β -caseina, sono responsabili dello scadi-

mento qualitativo del latte durante la conservazione (De Noni et al., 2006).

Altre applicazioni

Applicazioni importanti si stanno oggi diffondendo nel settore enologico, quali chiarificazione e stabilizzazione dei vini, concentrazione dei mosti, arricchimento di frazioni coloranti, dealcolazione, separazione selettiva di acidi e alcoli, concentrazione di lieviti, chiarificazione di aceto di varia origine (Arriagada-Carrazana et al., 2005; Girard & Fukumoto, 2000).

Altre importanti applicazioni delle tecnologie per membrana sono riportate nel settore degli oli vegetali, come tecniche di estrazione e deacidificazione (Raman, 1996.), nel settore delle acque, come tecniche di dessalatura e di sanitizzazione (Parkinson et al., 1999).

Il continuo sviluppo di nuove applicazioni basate su queste tecniche permette l'introduzione di nuovi processi produttivi e di sanitizzazione, parallelamente al miglioramento delle caratteristiche delle membrane di filtrazione che diventano via via disponibili sul mercato.

ULTRASUONI

L'effetto letale degli ultrasuoni nei riguardi di vari microrganismi è da tempo dimostrato e l'ultrasonificazione è stata proposta come metodo di sterilizzazione degli alimenti sin dal 1954 (Jacobs & Thornley, 1954). I microrganismi molto resistenti al calore sono fortemente danneggiati dall'abbinamento "trattamento termico, pressione e ultrasuoni" (manotermosonicazione). La manotermosonicazione è circa 10 volte più efficace nei riguardi del *Bacillus subtilis* rispetto al solo trattamento termico abbinato alla pressione.

L'entità dell'effetto dipende, a parità di trattamenti, dalle caratteristiche dei microrganismi. I lieviti sono i più sensibili, mentre le spore sono più resistenti. Anche processi industriali, in continuo con trattamenti associati, hanno dimostrato la loro efficacia. Il metodo offre la potenzialità di ottenere alimenti con il massimo di sicurezza. L'effetto degli ultrasuoni sulle caratteristiche degli alimenti non è stato molto approfondito. In ogni caso il trattamento con ultrasuoni non modifica la funzionalità delle proteine del latte (Villamiel & de Jong, 2000). Va però detto che il trattamento ad ultrasuoni determina la formazione di radicali OH che sono

molto reattivi nei confronti dei composti fenolici. La presenza di radicali OH determina interazioni negative con i composti antiossidanti come i flavonoidi. L'entità della formazione di radicali OH dipende dalle tecnologie impiegate. La scelta di ultrasuoni a bassa frequenza riduce l'entità della formazione di composti idrossilati. In ogni caso la formazione di radicali liberi è certamente critica per il mantenimento della qualità dei prodotti.

BIOCONTROLLO

Attenzione viene posta allo sviluppo di agenti biologici in grado di inibire la crescita di microrganismi patogeni. Alcune possibilità sono offerte dall'utilizzo di microrganismi non patogeni che applicati alle superfici degli alimenti possano competere con i patogeni in termini di spazio e di nutrienti, o possano inibire i patogeni con la produzione di composti ad effetto antagonistico o che deprimano la vitalità dei patogeni. Interessante è la constatazione che ceppi di batteri lattici applicati a vegetali freschi sono in grado di inibire la crescita di *Aeromonas hydrophila*, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella typhimurium* e *Staphylococcus aureus* (Ve-

scovo et al. 1996). Questa potrebbe essere un'alternativa interessante a trattamenti con prodotti chimici ad effetto antimicrobico. Anche l'utilizzo di batteriofagi per ridurre le popolazioni di salmonella sulla superficie di frutta tagliata di fresco dà risultati positivi (Leverenz et al., 2001).

Altre possibilità di biocontrollo sono ipotizzabili in funzione dello sviluppo delle applicazioni delle biotecnologie. È stato possibile ottenere piante geneticamente modificate resistenti a patogeni per le stesse piante e non appare improbabile che sia possibile ottenere piante geneticamente modificate resistenti agli agenti patogeni dell'uomo. Avremmo in questo modo dei vegetali autosanificanti.

TECNICHE DI CONFEZIONAMENTO

È opinione generale, confermata da alcune statistiche e da molte comuni osservazioni, che il settore del packaging alimentare sia particolarmente dinamico ed incline alle innovazioni. Le novità che riguardano le confezioni con le quali vengono offerti i prodotti alimentari sono effettivamente più numerose di quelle che riguardano la formu-

lazione o il processo di produzione degli alimenti. Le ragioni che stanno alla base di questa attitudine all'innovazione sono molte e differenti.

Storicamente, la principale forza motrice dello sviluppo e dell'innovazione nell'imballaggio è stata rappresentata dall'evoluzione tecnica dei materiali e dei contenitori, ma altre importanti leve dell'innovazione sono, da sempre, l'eterogeneità e la competizione interna di un settore molto composito. Molte opzioni diverse sono infatti disponibili per le stesse applicazioni; per i liquidi alimentari, ad esempio, è possibile utilizzare la bottiglia di plastica, quella di vetro, il contenitore di cartoncino poliaccoppiato o il barattolo metallico. Alle motivazioni più tradizionali dell'innovazione oggi si aggiungono fenomeni nuovi, quali il problema ambientale, l'evoluzione dei sistemi distributivi, gli stili di vita e le nuove abitudini di consumo.

A fianco alle innovazioni "visibili" per il consumatore finale, come, ad esempio, l'aumento di praticità d'uso delle confezioni attraverso aperture facilitate, molto più importanti sono le innovazioni "invisibili", quelle che sfuggono al consumatore ma che, in genere, sono mirate a garantire un effettivo miglioramento della qualità del prodotto confezionato e un aumento della sua sicurezza.

In quest'ambito rientrano gli imballaggi "funzionali" (Labuza & Breene, 1989), in grado cioè di svolgere una funzione aggiuntiva rispetto a quelle tradizionali di contenimento e di generica protezione dei prodotti. Una più recente classificazione differenzia questi nuovi imballaggi in "attivi" oppure "intelligenti" (Rooney, 1995; Piergiovanni & Fava, 1994). Il termine "attivo" indica quelle soluzioni di packaging che interagiscono con l'atmosfera interna di una confezione, oppure direttamente con il prodotto, mediante il rilascio di sostanze utili per migliorarne la qualità o attraverso il sequestro di sostanze indesiderate. Il termine "intelligente" indica una tecnica di packaging che consente di monitorare dall'esterno la qualità e/o l'integrità del prodotto contenuto.

Sebbene le prime soluzioni assimilabili a concetti di "Active & Intelligent Packaging" risalgano a parecchio tempo fa (i primi brevetti di "oxygen scavenger" sono del 1938) è lecito parlare ancora di reale innovazione perché la diffusione di queste soluzioni di confezionamento è ancora modesta in tutta Europa (Brody, 2001; Gontard, 2001).

Nuovi brevetti e nuove realizzazioni, tuttavia, allargano continuamente il panorama delle invenzioni di "imballag-

gio funzionale" ed esiste una forte attesa verso queste soluzioni anche nel nostro paese, specie da quando (dicembre 2004) l'Unione Europea ha emanato un Regolamento che ne disciplina l'uso.

Sono già numerose le sostanze che possono essere efficacemente assorbite o sequestrate da materiali e dispositivi di packaging attivo; per esempio l'ossigeno (per evitare fenomeni di irrancidimento, imbrunimento, proliferazione di muffe o sviluppo di insetti), l'umidità (per evitare modifiche di consistenza o ammuffimento), l'etilene (per il controllo della maturazione di vegetali), odori estranei (prodotti sia dall'alimento che dall'ambiente o dall'imballaggio), la trimetilammina ed in generale le ammine volatili (tipici prodotti di degradazione proteica nei prodotti ittici), l'esanale e altre aldeidi (per nascondere gli effetti sensoriali dell'ossidazione dei lipidi insaturi) (Del Nobile et al., 2002), l'acido solfidrico (che si origina dalla degradazione proteica di carni, prodotti ittici e uova), l'acetato di etile (proveniente dalle operazioni di stampa e trasformazione del packaging). Alcune particolari soluzioni di packaging attivo, invece, sono finalizzate all'assorbimento di radiazioni ultraviolette indesiderate (per evitare irran-

cidimenti e scoloramenti) e altre sono in grado di sequestrare energia termica, consentendo di produrre efficaci imballaggi refrigeranti.

Anche le soluzioni di packaging attivo in grado di emettere o rilasciare sostanze utili all'alimento confezionato sono ormai numerose. Esistono materiali e dispositivi in grado di liberare anidride carbonica (che può avere interessanti effetti antimicrobici), anidride solforosa (per effetti antimicrobici più selettivi), etanolo (un potente antifungino), aromi e/o coloranti (per ottenere specifici effetti sensoriali), etilene (per il controllo della maturazione di vegetali), 1 metil-ciclo-propene (un forte inibitore dei recettori di etilene), antimicrobici di varia natura ed efficaci antiossidanti.

Materiali per packaging, in particolare polimeri plastici, sono oggi combinati con componenti ad attività biologica. A questa categoria di "bio-functional packaging" appartengono materiali che incorporano enzimi attivi (per esempio naringinase, per il cosiddetto debittering di bevande a base di agrumi) (Del Nobile et al., 2003), oppure antimicrobici naturali come la nisina, il lisozima, il chitosano, alcune batteriocine e, infine, materiali che includono al loro interno specifici anticorpi da impiegare come indicatori di contaminazione.

CONCLUSIONI

La richiesta di alimenti sicuri, ben tollerati, di elevata digeribilità che conservino al massimo i fattori protettivi presenti negli alimenti naturali, conservabili integri per lungo periodo, è posta in modo concreto da un consumatore informato ed attento agli effetti dell'alimentazione sulla qualità della vita.

Non sempre è facile conciliare esigenze opposte anche con un'attenta applicazione delle tecnologie tradizionali. I progressi compiuti nei settori della biologia, della fisica e della chimica consentono di conoscere in modo sempre più approfondito gli alimenti e gli effetti dei vari processi sugli stessi.

Le tecnologie emergenti sono molto promettenti e possono contribuire a raggiungere l'obiettivo di rispondere alla sfida posta da Coleman (2001), in periodo di piena crisi di fiducia dei consumatori a seguito della problema della BSE, "... trovare la strada per soddisfare le domande e le aspettative dei consumatori per alimenti di buona qualità, prodotti in modo sicuro, a prezzi accettabili e nell'ambito di un sistema produttivo sostenibile".

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

AAVV

Heat-induced changes in milk.
International Dairy Federation, Special Issue 9501,
Bruxelles, Belgium, 1995.

Anonimo

Dairy processing handbook.
AlfaLaval, Lund, Sweden, 1995.

Arriagada-Carrazana J-P, Saez-Navarrete C,
Bordeu E

Membrane filtration effects on aromatic and phenolic quality of Cabernet Sauvignon wines.
J Food Eng 68: 363-368, 2005.

Arsenio L, Strata A

Alimentazione ed esercizio fisico.
Guatterri, Praticello di Gattatico, RE, 1995.

Barbosa-Canovas G, Zhang QH

Pulsed Electric Field in Food Processing - Fundamental aspects and applications.
In: Barbosa-Canovas G, Zhang QH (Ed.). Food preservation Technology Series, Technomic Publishing Co. Inc. ISBN 1-56676-783-0, 2001.

Bouzrara HA, Vorobiev E

Beet juice extraction by pressing and pulsed electric fields.
International Sugar Journal 102: 195-200, 2000.

Brody AL

Active Packaging for Food Applications.
CRC Press (Publ.) 2001.

CDC

Preliminary FoodNet data on the incidence of infection with pathogens transmitted commonly through food-Selected sites, United States, 2003.
Morb Mortal Weekly Rep 53: 338-343, 2004.

Coleman RJ

Consumer Voice nr.1, 2001.

Del Nobile MA, Buonocore GG, Fava P,
Piergiorganni L

Modeling of hexanal sorption kinetic in an aldehydes

scavenger film intended for food packaging applications.

Journal of Food Science 67: 2687, 2002.

Del Nobile MA, Piergiorganni L, Buonocore GC,
Fava P, Puglisi ML, Nicolais L

Naringinase immobilization in Polymeric films intended for food packaging applications.
Journal of Food Science 68: 2046-2049, 2003.

De Noni I, Pellegrino L, Cattaneo S, Resmini P.

HPLC of proteose peptones for evaluating ageing of packaged pasteurized milk. (2006)
Int Dairy J (in press).

EC

Revision of the opinion of the Scientific Committee on Food on the irradiation of food European Commission, Bruxelles, 2003.

http://europa.eu.int./comm/food/fs/sc/scf/out193_en.pdf

El-Gazzar FE, Marth EH

Ultrafiltration and reverse osmosis in dairy technology: a review.
J Food Protec 54: 801-809, 1991.

Farkas DF, Hoover DG

High Processing.
J Food Sci 66 (Suppl.): 47-63, 2001.

FDA

Irradiation in the production, processing and handling of food.
Fed Reg 51: 13376-13399, 1986.

Forni G

Agli albori dell'agricoltura.
REDA, Roma, 1990.

Girard B, Fukumoto LR

Membrane processing of fruit juices and beverages: a review.
Crit Rev Biotechnol 20: 109-175, 2000.

Gontard N (Ed)

Les emballages actifs.
Librerie Lavoisier (Publ.) 2001.

- Health Canada
Evaluation of the significance of 2-dodecylcyclobutanone and other alkylcyclobutanone.
Ottawa, 2003.
www.hc-sc.gc.ca/food-aliment/fpi-ipa/e-cyclobutanone.html
- Hite BH
The effect of pressure in the preservation of milk. Bull. 58, 15-35, West Virginia Univ. Agr. Exp.Sta., Morgantown - USA 1989.
In: Cuoghi F. Uso delle alte pressioni nell'industria alimentare; "sterilizzazione a freddo" del latte ed influenza sulle caratteristiche casearie. Industrie Alimentari 22: 956-963, 1993.
- Ho WS, Sirkar KS
Membrane technology.
Chapman & Hall, New York, 1992.
- Houser TA, Sebranek JG, Lonergan SM
Effect of irradiation on properties of cured ham. J Food Sci 68: 2362-2365, 2003.
- Hover DG
Minimally processed fruits and vegetables: reducing microbial load by nonthermal physical treatments. Food technology 51: 66-71, 1997.
- Howie M.
Reverse osmosis, ultrafiltration decrease transportation costs. Feedstuffs, 71: 10, 1999.
- Huffman LM, Harper WJ
Maximizing the value of milk through separation technologies. J Dairy Sci 81: 2238-2244, 1999.
- Jacobs SE, Thornley MJ
The lethal action of ultrasonic waves on bacteria suspended in milk and other liquid. Journal of Applied Bacteriology 17: 38-55, 1954.
- Knorr D, Ade-Omowaye BIO, Heinz V
Nutritional improvement of plant foods by non-thermal processing. Proceeding of the Nutrition Society 61: 311-318, 2002.
- Kunugi S
High pressure using in food.
A cura di Hayashir, San-Ei Shuppon Co. Kyot Giappone, 103, 1989.
- Labuza TP, Breene WM
Applications of "Active Packaging" for Improvement of Shelf-life and Nutritional Quality of Fresh and Extended Shelf-life Foods. J Food Proc Preserv, 13 (1): 1-69, 1989.
- Larsen PH
Microfiltration for pasteurized milk.
In: Heat treatments & alternative methods. IDF Special Issue n. 9602, 232-239, 1995.
- Leverniz B, Conway WS, Alavidze Z, Janislewicz WJ, Fuchs Y, Camp MJ, Chigladze E, Sulakvelidze A
Examination of bacteriophage as a biocontrol method for Salmonella on fresh-cut fruit: A model study. J Food Prot 64: 1116-1121, 2001.
- Li SQ, Zhang QH, Lee YZ, Pham TV
Effect of pulsed electric fields and thermal processing on the stability of bovine immunoglobulin G (IgG) in enriched soymilk. J Agr Food Chem 68: 1201-1207, 2003.
- Libro bianco sulla sicurezza alimentare. Commissione delle Comunità Europee. Bruxelles, 12.1.2000. COM (1999) 719 def.
- Maubois JL, Mocquot G
Application of membrane ultrafiltration to preparation of various types of cheese. J Dairy Sci 58: 1001-1007, 1975.
- Meyer RS, Kern L, Knorr D, Lelieveld HLM
High-Pressure sterilization of foods. Food Technology 54: 67-72, 2002.
- Moresi M, Lo Presti S
Present and potential applications of membrane processing in the food industry. Ital J Food Sci 15: 3-33, 2003.

- Nam KC, Ahn DU
Mechanisms of pink color formation in irradiated precooked turkey and breast meat.
J Food Sci 67: 600-607, 2002.
- Nelson BK, Barbano DM
A microfiltration process to maximize removal of serum proteins from skim milk before cheese making.
J Dairy Sci 88: 1891-1900, 2005.
- Parkinson G, Crabb C, Kamiya T
Seawater gets fresh.
Chem Eng 106: 32, 1999.
- Piergiovanni L, Fava P
Imballaggio funzionale per una migliore qualità degli alimenti confezionati.
Milano, 3-4 Febbraio 1994.
Arti Poligrafiche Europee, 1994.
- Raman LP
Deacidification of soybean oil by membrane technology.
JOACS 73: 219-224, 1996.
- Rooney M
Active Food Packaging.
M. Rooney (Ed), Blackie Academic & Professional, London, 1995.
- Saboya LV, Maubois JL
Current developments of microfiltration technology in the dairy industry.
Lait 80: 541-553, 2000.
- Scott RS, Ungar PS, Bergstrom TS, Brown CA, Grine FE, Teaford MF, Walker A
Dental microwear texture analysis shows within-species diet variability in fossil hominins.
Nature 436: 693-695, 2005.
- Smith JS, Pillai S
Irradiation and Food Safety.
Food Technol 58: 48-56, 2004.
- Tahyer DW
Irradiation of food-Helping to ensure food safety.
N Engl J Med 350: 1811-1812, 2004.
- Tauxe RV
Food safety and irradiation: Protecting the public from foodborne infections.
Emerg Infect Dis 7: 516-521, 2001.
www.cdc.gov/ncidod/eid/vol7no3_supp/pdf/tauxe.pdf
- USDA/ERS
Economics of foodborne disease: Feature.
U.S. Dept. of Agriculture Economic Research Service, Washington, D.C., 2000.
www.ers.usda.gov/briefing/FoodborneDisease/features.htm
- Vescovo M, Torriani S, Orsi C, Macchiarolo F, Scolari G
Application of antimicrobial-producing lactic acid bacteria to control pathogens in ready to use vegetables.
J Appl Bacteriol 81: 113-119, 1996.
- Vikers ZM, Wang J
Liking of round beef patties is not affected by irradiation.
J Food Sci 67 : 380-383, 2002.
- Villamiel M, de Jong P
Influence of high-intensity ultrasound and heat treatment in continuous flow on fat, proteins and native enzymes of milk.
J Agr Food Chem 48: 472-478, 2000.
- Wan J, Mawson R, Ashokkumar M, Ronacher K, Coventry MJ, Roginski H, Versteeg C
Emerging processing technologies for functional food.
Aust J Dairy Technol 60: 167-169, 2005.
- WHO
High-dose irradiation: Wholesomeness of food irradiated with doses above 10 kGy.
Report of a joint FAO/IAEA/WHO study group.
WHO technical report series 890. World Health Organisation, Geneva, Switzerland, 1999.

VOLUMI PUBBLICATI

L'alimentazione nelle diverse età: aspetti di fisiopatologia. a cura di C. Vergani	1994
Diagnostica nutrizionale: accertamento e valutazione dello stato nutrizionale. a cura di E. Lanzola	1995
Obesità essenziale: genetica, metabolismo, ambiente. a cura di E. Riva	1996
Gli alimenti: aspetti tecnologici e nutrizionali. a cura di A. Daghetta	1997
I latt fermentati: aspetti biochimici, tecnologici, probiotici e funzionali a cura di V. Bottazzi	1998
Anoressia nervosa: dalle origini alla terapia. a cura di M.O. Carruba	2000
Alterazioni metaboliche lipidiche: prevenzione multifattoriale dell'arteriosclerosi e controllo delle dislipidemie. a cura di A. Notarbartolo	2002
Sicurezza in alimentazione: dal campo alla tavola. a cura di E. Lanzola e di G. Piva	2004
Alimentazione, salute, benessere: indicazioni nutrizionali per le diverse fasi della vita a cura di C. Agostoni e di E. Lanzola	2006



ISTITUTO DANONE

Nutrizione e Salute