

Progetto Pilota “*Oikos e Téchne*” A.S. 2011/12



“Cibo, Corpo, Luogo tra natura e cultura”

Seminario biomedico e chimico – farmacologico
sulla Dieta Mediterranea e i disordini alimentari

20 febbraio 2012 – sesto incontro

prof.ssa Flavia De Collibus

MALATTIE CORRELATE ALL'ALIMENTAZIONE

Le patologie più importanti, per diffusione o gravità delle conseguenze sul piano della salute, sono le seguenti:

Ipercolesterolemia (primitiva o secondaria)

Anemia sideropenica

Anemia perniciosa (carenza Vit. B 12)

Ipovitaminosi (Vit. A, C, D, E, gruppo B)

Enzimopatie o ECM (sindromi genetiche)

IPERCOLESTEROLEMIA

Il termine indica un **eccesso** di **colesterolo** nel sangue, precisamente un aumento del colesterolo trasportato dalle lipoproteine a bassa densità (**LDL**), comunemente definito "**colesterolo cattivo**".

Cause: le ipercolesterolemie sono distinte in:
primitive e secondarie.

Le prime **non** si associano ad altre malattie del metabolismo lipidico, mentre le seconde sono causate da altre affezioni che **alterano** il metabolismo lipoproteico (cirrosi biliare primitiva, epatopatie con stasi biliare, DM, ipotiroidismo, sindrome nefrosica, uso prolungato di farmaci come cortisonici e contraccettivi orali).

Le ipercolesterolemie **primitive** comprendono: una forma di gran lunga più frequente (> 85% delle ipercolesterolemie), la ***ipercolesterolemia poligenica*** e meno frequenti forme familiari, fra le quali **la più comune** è l'***ipercolesterolemia familiare***.

L'ipercolesterolemia ***poligenica*** è una malattia **multifattoriale**, causata da **fattori ambientali** (dieta ad alto contenuto di grassi saturi e inattività fisica) che agiscono **in presenza** di **fattori genetici predisponenti**.

I **deficit genetici** riguardano i meccanismi che compromettono la capacità dell'organismo di compensare adeguatamente l'eccesso lipidico della dieta. Inoltre, quando un eccesso di colesterolo alimentare raggiunge **il fegato** (attraverso le particelle dei chilomicroni), gli alti livelli di colesterolo intracellulare **sopprimono** la sintesi dei recettori LDL epatici e la conseguente riduzione della captazione delle LDL circolanti **c a u s a** l'aumento della colesterolemia.

La concentrazione di colesterolo totale è di solito compresa tra **240 e 350** mg/dl.

L'ipercolesterolemia **familiare**, patologia a trasmissione **autosomica codominante**, è associata ad una **mutazione** del gene che codifica il recettore delle LDL, localizzato sul **braccio corto del cromosoma 19**. La forma eterozigote ha una incidenza di 1 caso ogni 500 individui, mentre la forma omozigote è molto più rara (1 caso ogni milione di individui). I livelli plasmatici di colesterolo totale nel sangue sono circa **275-500** mg/dl negli eterozigoti e **>500** mg/dl negli omozigoti.

SINTESI SU COLESTEROLO LDL e HDL

Il colesterolo, come tutti i lipidi, **non è solubile in acqua**, per cui il suo trasporto nel sangue viene veicolato da proteine dette apolipoproteine (APO). Il complesso formato dalle APO, dal colesterolo, dai trigliceridi e dai fosfolipidi costituisce le **lipoproteine**, particelle relativamente voluminose circolanti nel sangue allo scopo di trasportare i grassi verso tutti i tessuti.

A digiuno, il colesterolo ematico è per la maggior parte (60-75%) quello trasportato dalle **LDL**, per cui il dosaggio del colesterolo plasmatico totale è un indice attendibile del colesterolo **LDL**.

Tuttavia, poiché una buona percentuale di colesterolo è trasportato anche da altre lipoproteine (**VLDL e HDL**), per una più esatta valutazione della colesterolemia è **preferibile dosare le LDL**. Questa modalità permette di distinguere il colesterolo **LDL** (colesterolo "**cattivo**") da quello **HDL** (colesterolo "**buono**").

Le **LDL** (prodotto del metabolismo delle VLDL di sintesi epatica) trasportano il colesterolo dal fegato ai tessuti, dove viene utilizzato per una varietà di processi; quando però le LDL sono presenti in eccesso, il loro accumulo nella parete arteriosa promuove lo sviluppo dell'**aterosclerosi**. Di conseguenza l'ipercolesterolemia **da LDL** rappresenta uno dei **maggiori fattori di rischio per le malattie cardiovascolari**.

Al contrario, le **HDL** sono responsabili del "trasporto inverso" del colesterolo, cioè rimuovono il colesterolo **in eccesso** dai tessuti e lo trasportano al fegato. Di qui **viene eliminato** nel lume intestinale in parte come sali biliari e in parte come colesterolo libero. Le **HDL** svolgono quindi una funzione **protettiva** sullo sviluppo delle malattie cardiovascolari.

Un eccesso di colesterolo HDL è pertanto un fattore favorevole.

CORRELAZIONE TRA COLESTEROLEMIA E RISCHIO VASCOLARE

L'identificazione dell'ipercolesterolemia quale **fattore di rischio cardiovascolare** (cioè un fattore che aumenta la probabilità di sviluppare un evento cardiovascolare) è il risultato di una lunga serie di studi epidemiologici che hanno messo in evidenza la correlazione tra colesterolemia (valori del colesterolo nel plasma) ed eventi ischemici cardiovascolari, in primo luogo **l'infarto** del miocardio e la mortalità cardiovascolare, della quale **l'infarto miocardico** e **l'ictus cerebrale** costituiscono le cause più frequenti.

In studi internazionali, sono stati indagati, **per 25 anni**, 12.770 uomini di età fra 40 e 59 anni, **in 7 paesi**: **Olanda, Finlandia, Grecia, Jugoslavia, Italia, Giappone e USA**. La **Finlandia** presentava **la più alta mortalità** per cardiopatia ischemica ed il **Giappone la più bassa**. Con l'eccezione del Giappone, dove sia i decessi per cardiopatia ischemica sia i valori di colesterolemia erano così bassi da impedire un calcolo statistico significativo, i due principali fattori di rischio emersi dallo studio sono stati l'**ipertensione** e la **colesterolemia**, a sua volta **in rapporto con il contenuto in grassi della dieta**.

Gli stessi studi hanno stabilito che **non è possibile** stabilire un valore **soglia** al di sotto del quale il rischio ischemico resta comunque basso, ovvero la correlazione tra colesterolemia e mortalità cardiovascolare **è costantemente positiva**.
In altri termini, al crescere della colesterolemia, la **mortalità da cardiopatia ischemica** aumenta più rapidamente, in modo tale che ad un aumento della colesterolemia pari ad un punto percentuale corrisponde un aumento di quasi due punti percentuali della mortalità: rispetto a **200** mg/dl di colesterolemia, il **tasso** di mortalità è **raddoppiato** a **250** mg/dl e **quadruplicato** a **300** mg/dl .

E' inoltre emerso che i **fattori di rischio** esaminati (**ipertensione, fumo, diabete, obesità, familiarità per cardiopatia ischemica e bassi livelli di HDL**) si potenziano a vicenda, per cui tanto più numerosi sono i fattori di rischio in un individuo, tanto maggiore sarà la probabilità di morte per cause cardiovascolari.

In conclusione, gli studi epidemiologici dimostrano con certezza che la colesterolemia totale e, soprattutto, i **valori delle LDL e il rapporto LDL/HDL** sono importanti fattori di rischio per le malattie cardiovascolari a carattere ischemico ma consentono soltanto di formulare delle ipotesi di probabilità, **non di dimostrare un rapporto di causa-effetto**, in questo caso **tra la colesterolemia e le malattie cardiovascolari**.

GRASSI e DIETA

Carne, latte e derivati, uova, sono **particolarmente abbondanti** di grassi *saturi*. Al contrario i grassi *polinsaturi*, ricchi di doppi legami, contenuti negli **oli vegetali** e **nel pesce**, svolgono un **ruolo protettivo** nei confronti dell'**ipercolesterolemia**; fa eccezione l'olio d'oliva, poiché **l'acido oleico** contiene **un solo doppio legame**.

I principali componenti della dieta che **innalzano** i livelli plasmatici delle **LDL** sono gli acidi grassi *saturi*, gli acidi grassi *trans-monoinsaturi* e, in minor misura, il **colesterolo**; i componenti che **abbassano** le **LDL** comprendono gli acidi grassi **polinsaturi** e, in minor grado, le **fibre** e le **proteine della soia**. Gli acidi grassi **monoinsaturi**, quale **l'acido oleico**, hanno un effetto neutro (come i carboidrati) sulla colesterolemia.

Gli acidi grassi *polinsaturi* **omega-3**, contenuti nell'olio di pesce, oltre a ridurre la colesterolemia abbassano il rischio cardiovascolare grazie a molteplici e complesse azioni.

Gli acidi grassi *saturi* della dieta **sono più importanti del colesterolo nell'innalzare la colesterolemia**, specie quelli con **12-16 atomi di carbonio** mentre l'effetto diminuisce con il grado di insaturazione. Gli acidi grassi *trans-monoinsaturi* possono aumentare il colesterolo plasmatico e diminuire le **HDL**. Gli acidi grassi *trans-monoinsaturi* sono il prodotto della saturazione industriale degli acidi grassi *polinsaturi* nel processo di produzione della **margarina**.

L'incidenza della mortalità per cardiopatia ischemica, a parità di colesterolemia, **presenta notevoli differenze fra le diverse popolazioni**, per cui si ipotizza che la relazione tra dieta e colesterolo spieghi **solo in parte** gli effetti della dieta sulla mortalità coronarica.

E'Infatti probabile che ad un dato valore di colesterolemia totale corrispondano differenti livelli di **LDL** ossidate (**vere responsabili dell'aterosclerosi**) e che differenze qualitative e quantitative nella composizione della dieta potrebbero avere notevole influenza sul grado di ossidazione delle **LDL** (es. **le vitamine antiossidanti C, E e il beta-carotene** oppure **i flavonoidi**).

La dieta mediterranea e quella giapponese, a basso contenuto di grassi *saturi* e ricche di **antiossidanti e grassi insaturi**, oltre ad un effetto diretto sui livelli delle **LDL**, potrebbero avere azioni favorevoli sia sulla loro ossidazione che sulla trombogenesi.

Naturalmente, oltre alla dieta, altri fattori, **ambientali e genetici**, hanno probabilmente un ruolo nel creare le differenze di mortalità coronaria tra le varie popolazioni.

VALORI OTTIMALI DI COLESTEROLEMIA

i valori ideali di colesterolemia in un soggetto **senza** fattori di rischio cardiovascolare o con **un solo fattore** corrispondono a **160** mg/dl di colesterolo **LDL** o meno.

I valori ideali in un soggetto **con più di 1 fattore di rischio** sono di **130** mg/dl di **LDL** o meno

I valori ottimali per un soggetto **con cardiopatia ischemica o diabete** sono **100** mg/dl di **LDL** o meno.

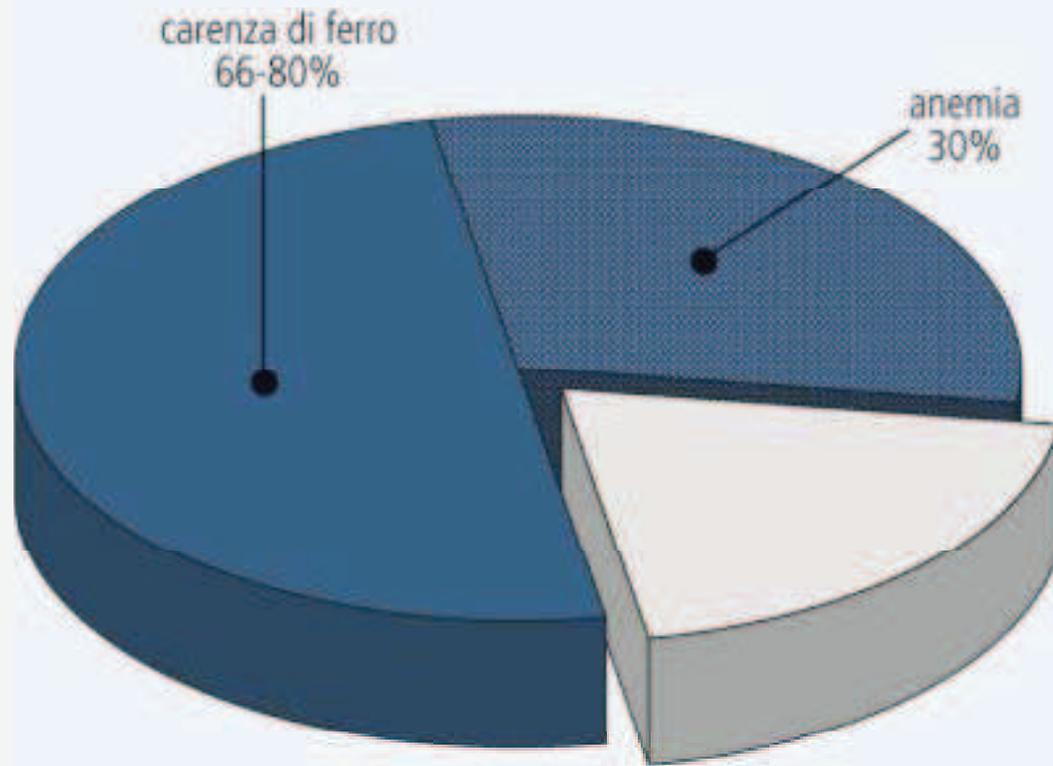
La presenza di **alti livelli di HDL (>60 mg/dl)** costituisce un **fattore protettivo**, per cui si parla di fattore di rischio **negativo** e si sottrae una unità al numero dei fattori di rischio del soggetto in esame.

ANEMIA SIDEROPENICA

Per anemia sideropenica si intende una **diminuzione dell'emoglobina** nel sangue circolante causata da una **carenza di ferro**.

Il **deficit** di ferro costituisce la carenza nutrizionale **più frequente**, essendo diffuso in soggetti di ogni età, sesso e classe socioeconomica. Non conosce confini geografici e rappresenta un problema di salute pubblica in molte nazioni, non solo in quelle in via di sviluppo. Negli USA, nel decennio scorso sono state intraprese campagne congiunte fra enti governativi e società mediche per ridurre, l'incidenza della carenza di ferro a meno del 3% nelle donne gravide e nei bambini in età compresa fra 1 e 4 anni.

Carenza di ferro nel mondo

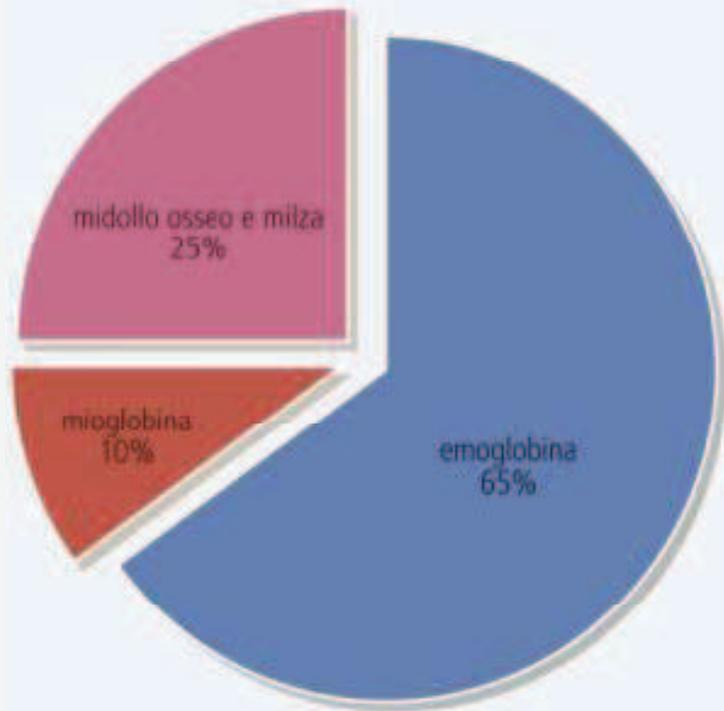


Secondo l'OMS, nel mondo la **carenza** di **ferro** riguarda 4-5 mld di persone (66-80%). Di queste, circa la metà sviluppano anemia sideropenica.

E' tuttavia importante ricordare che **carenza** di ferro **non** è sinonimo di **anemia sideropenica**.

L'**anemia** compare inevitabilmente quando la quantità di **Fe** assorbita attraverso l'intestino **non** riesce a coprire per un periodo prolungato il fabbisogno dell'organismo. Si stabilisce così un **bilancio negativo** fra entrate ed uscite del minerale nel corpo, che nella maggioranza dei casi è la conseguenza di una perdita **cronica** di sangue. Questa può essere (para)-fisiologica come avviene nelle donne in età fertile (cicli, plurigravidanze) oppure patologica.

Contenuto del ferro del corpo umano



Il contenuto di **Fe** è circa 4 g per l'uomo e 2,5 g nelle donne, equivalente a circa 50 mg/Kg per un uomo di 75 kg e a 42 mg/Kg per una donna di 60 kg.

Una mancanza di ferro può dipendere da: **insufficiente contenuto** di ferro nella dieta; **assorbimento difettoso** del ferro; carenza da **perdite protratte di sangue** anche minime; **aumentato fabbisogno**.

Vi sono altre particolari condizioni che favoriscono l'insorgenza della carenza di **Fe**: ad es. nella **celiachia**, **patologia intestinale** che ne compromette l'assorbimento. Esso dipende infatti da numerosi fattori, soprattutto la **produzione acida dello stomaco** e **l'integrità del duodeno**, tratto enterico di massimo assorbimento del minerale.

Ma anche soggetti di classi economiche agiate per motivi religiosi o culturali (**vegetariani**) **non** assumono cibi contenenti quantità adeguate di ferro e/o **non** fanno uso di supplementi del minerale.

Nei paesi sviluppati si può calcolare che una dieta **congrua** contenga circa 6 mg di ferro ogni 1000 calorie.

FUNZIONI DEL FERRO

Il ferro è essenziale per il nostro midollo osseo poiché viene utilizzato per la sintesi dell'**emoglobina**, proteina del globulo rosso deputata al trasporto dell'ossigeno.

Quest'ultimo viene veicolato proprio legato al **Fe**. In condizioni normali circa un terzo del ferro corporeo totale è depositato nei tessuti, i restanti due terzi essendo a disposizione per i bisogni (**ferro funzionale**).

La sua quantità totale è accuratamente è regolata da complessi meccanismi che ne impediscono l'accumulo in quantità eccessive e potenzialmente letali per le cellule di **fegato, pancreas, cuore ed altri organi vitali.**

I **2/3** del ferro **funzionale** sono contenuti nei globuli rossi, il resto si trova nella **mioglobina** (che serve a trattenere l'O₂ nei muscoli) e negli enzimi respiratori intracellulari. Il **Fe** è depositato essenzialmente sotto forma di **ferritina**, in minor quantità come **emosiderina**. Il ferro è trasportato nel sangue dalla **transferrina**.

Il maggiore utilizzo avviene naturalmente **nel midollo**: circa il **95%** del **Fe** utilizzato per la produzione eritrocitaria quotidiana proviene dal riciclaggio di quello contenuto nei vecchi eritrociti distrutti nella milza e solo il 5% dalla dieta.

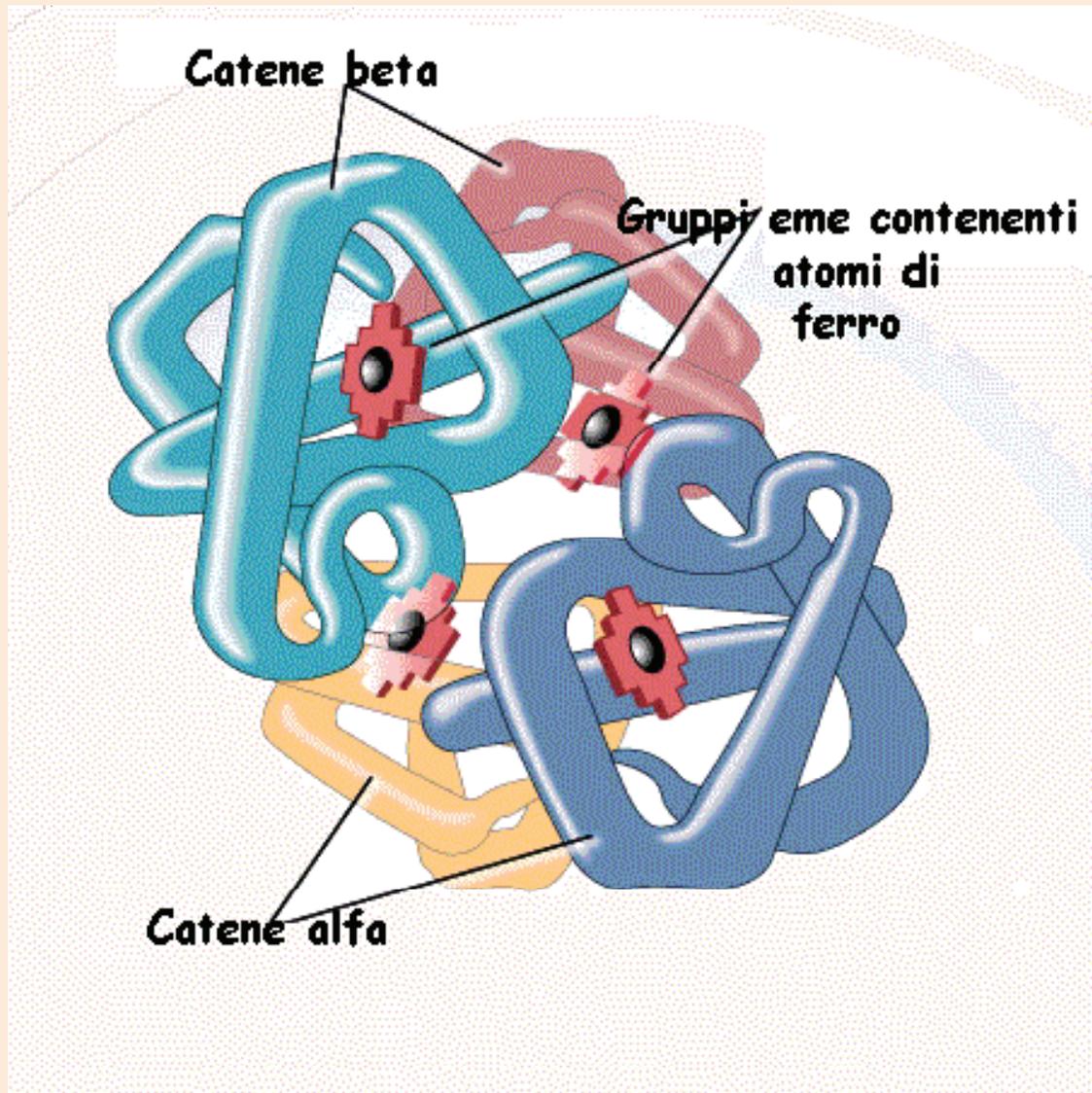
Le **maggiori perdite fisiologiche** di ferro sono dovute all'esfoliazione delle cellule epiteliali gastrointestinali. La quantità persa con le feci è di circa 1/2 g al giorno. Quantità inferiori sono perse con altri liquidi biologici (**sudore, urine, bile**) o con la desquamazione di cellule epiteliali appartenenti ad altri organi.

FERRO E DIETA

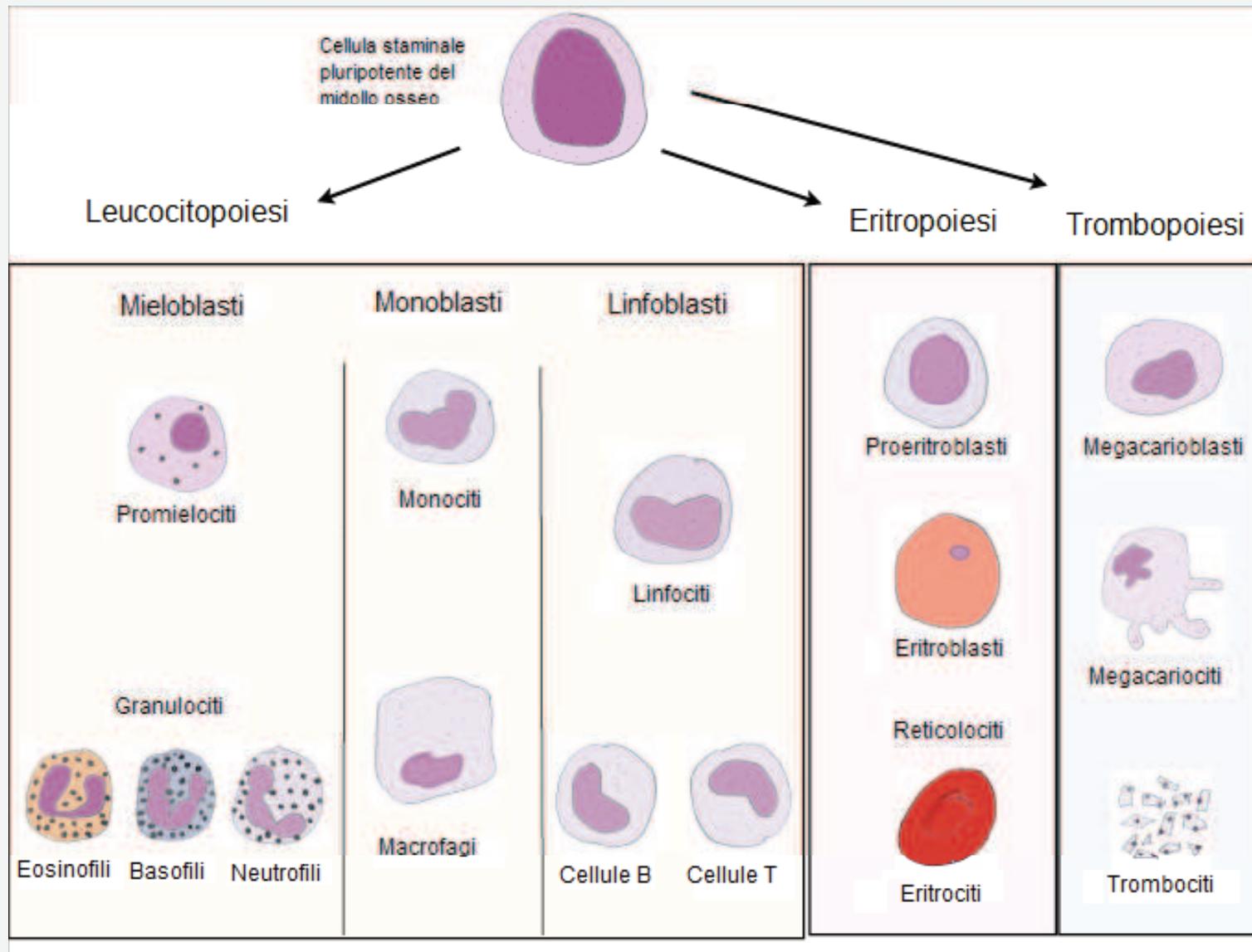
In generale, per ristabilire l'equilibrio minerale è sufficiente aumentare nella dieta la quantità di alimenti contenenti ferro (vegetali a foglie verdi, fegato, carne magra, rognone, pane integrale, piselli secchi, lenticchie, fagioli, frutta), integrando il regime alimentare con la somministrazione di medicinali a base di ferro.

Sono naturalmente sconsigliate le diete vegetariane strette, prive come sono di legumi ferrosi e di carni.

La dieta integrata con preparati di Fe per via orale va attentamente seguita, in quanto il minerale è comunque di lento assorbimento e può non essere tollerato.



**Molecola
dell'emoglobina**



EMOPOIESI: QUADRO GENERALE DELLE LINEE GERMINATIVE

ERRORI CONGENITI DEL METABOLISMO (ECM) O ENZIMOPATIE: GENERALITA'

Sono le malattie causate dalla mancaza o alterazione di uno o più **enzimi**, molecole proteiche necessarie per il normale svolgimento dei processi cellulari. Gli **ECM** sono sindromi **ereditarie** da cui è **impossibile guarire**; in qualche caso, però, talune precauzioni possono alleviare i sintomi e quindi limitare le manifestazioni morbose secondarie. Un esempio di enzimopatia è l'**oligofrenia fenil-piruvica** in cui esiste un'alterazione del metabolismo dell'aminoacido **fenilalanina**, che **non** si trasforma in **tirosina**. Il sintomo più grave è un **forte ritardo mentale** di cui si può evitare la manifestazione somministrando al neonato una dieta **molto scarsa** di **fenilalanina**. Altri esempi sono **l'intolleranza congenita al fruttosio** e una forma di **anemia emolitica**.

TASSONOMIA DELLE ENZIMOPATIE

Principali classi di malattie metaboliche **congenite**
con un tipico esempio per ogni categoria:

Malattie legate al metabolismo dei ***carboidrati***
ad es. **Glicogenosi**

Malattie legate al metabolismo degli ***amminoacidi***
ad es. **Fenilchetonùria, Leucinosi o Malattia dello
sciroppo d'acero (MSUD)**

Malattie legate agli ***acidi organici*** (organico aciduria)
ad es. **Alcaptonùria**

Malattie legate al ***Dna Mitocondriale***

ad es. **Sindrome di Leigh**

Malattie legate al metabolismo della ***beta ossidazione degli acidi grassi***

ad es. **Deficienza di Deidrogenasi dell' Acil Coenzima A**, a media catena
(Glutarico aciduria di tipo II)

Malattie legate al metabolismo della ***porfirina***

ad es. **Porfiria acuta intermittente**

Malattie legate al metabolismo delle *purine o pirimidine*

ad es. **Sindrome di Lesch-Nyhan, Xantinuria**

Malattie legate al metabolismo degli *steroidi*

ad es. **Iperplasia surrenale congenita**

Malattie della funzione *perossisomiale*

ad es. **Sindrome di Zellweger**

Malattia da accumulo *lisosomiale*

ad es. **Malattia di Gaucher, Malattia di Fabry**

ECM: SINTOMATOLOGIA GENERALE

L'ampia gamma dei difetti genici relativi ai cicli metabolici produce spesso danni o alterazioni in più sistemi corporei. Tra le molte possibili patologie conseguenti vi sono:

scarso peso e accrescimento, ipogonadismo, genitali ambigui, sordità, cecità, pubertà ritardata o precoce, ritardo mentale, encefalopatia, anomalie dentali, immunodeficienza, anemia, epatomegalia, splenomegalia, patologie di linfociti e piastrine, malformazioni congenite, ipo- o ipertensione, infarto, ipotiroidismo, patologie intestinali, varie forme di cancro, DM, insufficienza renale.

ECM : TERAPIE E PROSPETTIVE DI CURA

Sino a circa mezzo secolo fa le terapie di queste sindromi erano quasi inesistenti, limitate a ridotti apporti proteici e mirate a contenere per quanto possibile le complicanze. Dagli anni '90 le prospettive di cura sono sensibilmente migliorate grazie a **nuovi farmaci** e **metaboliti intermedi** disponibili, accanto a **diete sostitutive** o specificamente **limitate**. Attualmente, le terapie più usate e quelle più promettenti sono:

- **Trapianto di organi o di midollo**
- **Terapia genica**
- **Dialisi**
- **Sostituzione enzimatica**
- **Diagnosi prenatale**

Bibliografia e Sitografia

- ISS (Istituto Superiore di Sanità)
- Enciclopedia Treccani
- Trattato di Anatomia patologica clinica
(M. Raso)
- Genetica medica (B. Dalla Piccola/G. Novelli)
- Quaderni di Chimica degli Alimenti
(Università “La Sapienza” – RM)
- Ministero della Salute
- Wikipedia