



Stefania Capecchi & Roberto Benelli

DIETA ANTINFIAMMATORIA E PATOLOGIE DELLA TERZA ETÀ

Ed. 2020



DIETA ANTINFIAMMATORIA E PATOLOGIE DELLA TERZA ETÀ

INDICE

Alimentazione e infiammazione cronica	4
La dieta antinfiammatoria	9
Cereali e pseudocereali	15
Le verdure	18
I legumi	22
La frutta	25
Le proteine animali	27
Frutta in guscio e semi oleosi	31
Condimenti	34
Sali minerali	39
Cioccolato amaro	42
Le bevande	43
La giornata alimentare	45
La stipsi	46
Restrizione calorica, digiuno e infiammazione	47
Approfondimenti	50
Molecole e vie di segnale	59
Bibliografia	66



Alimentazione e Infiammazione cronica

Dr. Roberto Benelli M.D.

(Presidente LILT Sezione di Prato)

Alimentazione e funzioni del sistema immunitario sono strettamente collegate fra loro sia nella salute che nella malattia. Quando il sistema immunitario innato è iperattivo, come risposta ad uno stile di vita non salutare e ad un regime alimentare non corretto, si genera uno stato infiammatorio cronico di basso grado che predispone alle malattie cronico-degenerative della terza età ed ai tumori. La nutrizione riveste quindi una doppia valenza potendo essere, al tempo stesso, un'arma di prevenzione e di cura o, al contrario, la causa di eventi patologici quando è strutturata con cibi prevalentemente pro-infiammatori consumati con regolarità. L'infiammazione cronica è la prima causa di malattie cardiovascolari, osteoarticolari, neurodegenerative e tumorali per associazione diretta o mediata dall'obesità e dalla sindrome metabolica che rappresentano un importante fattore di rischio. Il regime dietetico ed una regolare attività fisica sono strategie utili per prevenire il sovrappeso, l'obesità, le malattie metaboliche, ridurre il grasso viscerale e di conseguenza la produzione di citochine pro-infiammatorie e gli squilibri ormonali. La dieta può modulare e influenzare favorevolmente le funzioni immunitarie mediante il consumo di cereali integrali, verdure, frutta, olio di pesce, olio e.v.o., fibre prebiotiche, spezie e un moderato consumo di vino rosso. Da un recente studio di Zhang et al. (*JNCI*, 2019) risulta che la dieta non salutare è un importante fattore di rischio di tumori maligni: il cancro al colon-retto ha dimostrato il più alto numero di casi e la più elevata proporzione correlata alla dieta (38,3%). Fattori rilevanti sono risultati un basso consumo di cereali integrali ed un apporto elevato di carni trasformate. La maggior incidenza di cancro è stata registrata in uomini di età compresa fra i 45 ed i 64 anni. Lo studio degli Autori americani conferma i dati riportati dall'*American Association for Cancer Research* (2013), secondo i quali la quota di tumori attribuibili al regime dietetico assomma al 5%. In base alle conoscenze attuali risulta che una dieta variata, orientata verso cibi di origine vegetale, qual è la dieta mediterranea tradizionale, con aggiunta di spezie, esercita attività protettiva e preventiva ed è in grado di mantenere in eubiosi il microbiota tutelando la barriera intestinale. In tal modo previene la disseminazione sistemica di batteri ed endotossine che possono causare infiammazione cronica di basso grado. Un regime

di questo tipo ha anche effetti favorevoli sull'ambiente. Cereali integrali, verdure, legumi, frutta sono alimenti che hanno un impatto ridotto sull'ecosistema rispetto ad una dieta a base di proteine animali che grava in modo maggiore sull'emissione di CO₂ (circa il doppio rispetto alla alimentazione a prevalenza vegetale). Contribuiscono all'inquinamento ambientale soprattutto i cibi carnei (OMS, 2019). La dieta mediterranea, iscritta nel 2010 nel patrimonio culturale immateriale dell'UNESCO, è considerata un regime salutare in grado di ridurre l'incidenza di malattie della terza età e di alcuni tumori. Ciò è dovuto alla combinazione di cibi ricchi di nutrienti in grado di ridurre i processi ossidativi e infiammatori delle cellule ed evitare danni del DNA, la proliferazione e la sopravvivenza di cellule tumorali (Mentella et al., 2019). L'adesione alla dieta antinfiammatoria esercita numerosi effetti protettivi (Tab.). Diversamente può delinearsi un profilo alimentare

Effetti protettivi della Dieta Mediterranea (DM)

La **DM** è un modello alimentare che esercita effetti protettivi per l'organismo dovuti all'intero pattern dietetico più che a singoli alimenti. Molti polifenoli della DM (se ne conoscono circa 8000), hanno attività antitumorale in quanto sono in grado di modulare segnali cellulari, attività enzimatiche antiossidanti e antinfiammatorie, neutralizzare agenti cancerogeni.

- È una dieta equilibrata e varia con prevalenza di alimenti vegetali ed integrali, ricchi di fibre. È moderatamente ipocalorica con ridotto apporto di lipidi e favorevole rapporto acidi grassi omega-6/omega-3. Permette di mantenere un ottimo bilanciamento pro e anti-inflammaging;
- è a basso indice glicemico per l'alto contenuto di carboidrati complessi che consentono un buon controllo della glicemia, dei livelli ematici di insulina e dei fattori di crescita (IGF-1), riduce le citochine TNF-alfa, IL-6, IL-17, la PCR mentre incrementa IL-10 antinfiammatoria;
- ha attività preventiva della sindrome metabolica e dell'obesità che sono fattori di rischio dovuti alla produzione di citochine infiammatorie e di estrogeni causati dall'attività aromatizzante del tessuto adiposo (*aromatasi* è un enzima espresso nel tessuto adiposo che catalizza la reazione *androgeni* → *estrogeni* stimolato da citochine infiammatorie quali TNF) e dalla ridotta concentrazione ematica di SHBG (globulina che lega gli ormoni sessuali);
- inibisce gli enzimi PARP che hanno un ruolo nell'infiammazione, nell'obesità e nei tumori;
- può ridurre l'iperespressione di mediatori infiammatori regolando il segnale TLR4/NF-kB;
- contrasta l'assorbimento intestinale di cancerogeni per l'elevato apporto di fibre;
- migliora la composizione del microbiota intestinale con riduzione dei proteobatteri e aumento della produzione di acidi grassi saturi a catena corta (ac. butirrico) con attività antinfiammatoria;
- incrementa gli enzimi Sirtuine e AMPK che inibiscono la via di segnale PI3K/Akt/TOR. Influenza l'attività delle proteine MAPK e PI3K coinvolte nella proliferazione cellulare;
- attiva il fattore di trascrizione Nrf2 che regola centinaia di geni con funzioni citoprotettive (L'eccessivo stimolo/stress alimentare e per lungo tempo ha tuttavia funzione ormetica). Inibisce il fattore di trascrizione NF-kB, le cicloossigenasi COX-2 e la produzione di citochine pro-infiammatorie fra le quali PAF (*Platelet Activating Factor*);
- ha azione preventiva della malattia renale cronica migliorando l'emodinamica renale;
- contrasta la produzione di glicotossine (AGEs=prodotti finali della glicosilazione avanzata) anche per il ridotto consumo di carboidrati semplici e determina un miglioramento della resistenza leptinica che è responsabile dell'alterata regolazione della via di segnale JAK-STAT che è coinvolta in patologie infiammatorie e nel cancro.

infiammatorio con incremento dei markers dell'infiammazione (interleuchine, TNF, PCR, fibrinogeno, etc.), alterazioni ormonali, aumento dei fattori di crescita, resistenza insulinica, incremento di PAI-1, alti livelli di leptina, bassi livelli di adiponectina e aumento dell'incidenza della sindrome metabolica, specialmente nella popolazione adulta maschile (Sureda et al., 2018). Si ha anche invecchiamento precoce a cui può contribuire l' accorciamento dei telomeri, che preservano l'integrità dei cromosomi. Questo fenomeno è stato documentato con lo esame del DNA eseguito su campioni di saliva in soggetti che consumano più di tre porzioni al giorno di cibi super-elaborati (Pedrero et. al., 2020).

"I Componenti della Dieta Mediterranea"



Grassi: la Dieta Mediterranea è caratterizzata da un elevato contenuto di **acidi grassi monoinsaturi** (olio e.v.o.) e **polinsaturi omega-3** (pesce azzurro, frutta a guscio, semi oleosi) e da un rapporto ottimale fra acidi grassi polinsaturi omega-6 ed omega-3.

Proteine: derivano sia da **fonti animali** (pesce, carni bianche, uova e formaggi magri) che da **fonti vegetali** (legumi, cereali, frutta in guscio, semi oleosi).

Consumando legumi e cereali integrali nello stesso pasto è possibile ottenere un apporto completo di aminoacidi essenziali.

Carboidrati: sono forniti primariamente dai cereali integrali che, per la ricchezza in fibre, hanno un basso indice glicemico e non causano picchi glicemici che sono responsabili di un' eccessiva produzione di insulina.

Fibre dietetiche idrosolubili e insolubili

Le fibre dietetiche sono costituite, in gran parte, da carboidrati complessi non direttamente utilizzabili e quindi sprovviste di valore nutritivo ed energetico. Si distinguono in fibre idrosolubili e insolubili in acqua.

Fibre idrosolubili: pectine, gomme, mucillagini (frutta e legumi) formano gel resistenti che regolano l'assorbimento degli zuccheri e dei grassi contribuendo al controllo della glicemia e del colesterolo ematico.

Fibre insolubili in acqua: cellulosa, emicellulosa, lignina (cereali integrali, ortaggi con le parti più dure) ritardano lo svuotamento gastrico, aumentando così il senso di sazietà, e incrementano il transito intestinale. In tal modo riducono il tempo di contatto di sostanze nocive con la mucosa intestinale e l'assorbimento di composti cancerogeni.

Le fibre dietetiche sono utili nella prevenzione delle malattie metaboliche perché riducono l'assorbimento di grassi e di zuccheri, favoriscono l'eliminazione del colesterolo, evitano picchi glicemici che causano un incremento dei livelli di insulina, favoriscono la produzione e la concentrazione ottimale a livello intestinale di acido butirrico dotato di attività antinfiammatoria.

Olio extravergine di oliva (e.v.o.)

L'attenzione per l'olio extravergine di oliva e per i suoi numerosi componenti attivi è andata aumentando quando è stato osservato che le più frequenti malattie della società del "benessere" sono da attribuire ad un carente consumo di cereali integrali, verdure e frutta ma in particolare ad un eccesso energetico e ad un elevato consumo di acidi grassi saturi di origine animale e ad alcuni oli vegetali. **L'introduzione nel programma alimentare quotidiano dell'olio e.v.o. con le sue proprietà antinfiammatorie e antiossidanti ha ribaltato i risultati dimostrando un'attività preventiva nelle malattie della terza età** ed una riduzione del rischio di mortalità in soggetti con pregresso infarto.

Aromi e Spezie

Metaboliti attivi di aromi e spezie esercitano attività preventiva dell'infiammazione cronica modulando la via di segnale del fattore di trascrizione NF-kB. **Il regolare consumo di questi alimenti ai pasti quotidiani riduce l'infiammazione post-prandiale e attenua l'infiammazione cronica di basso grado** in soggetti in sovrappeso/obesi come dimostrato dallo studio randomizzato e controllato di Oh et al. (2020).

Molti fitoderivati (curcumin, quercetina, EGCG, etc.) oltre all'azione antinfiammatoria e antitumorale esercitano effetti nefroprotettivi.

Polifenoli Dietetici con azione antinfiammatoria e antiossidante

Flavonoidi

antocianine e antocianidine: frutti di bosco, frutta e verdura rossa e blu

flavanoli (*catechine*: EGCG=Epigallo-Catechina-Gallato): tè verde

catechine e proantocianidine: cacao

isoflavoni (*fitoestrogeni*: *genisteina*, *daidzeina*, *gliciteina*): soia

flavanoni (*esperidina*, *limonene*): agrumi

flavoni (*apigenina*, *baicaleina*, *tangeretina*, *trisetina*): frutta

flavonoli (*quercetina*): capperi, cipolla rossa, buccia delle mele, rucola

(*fisetina*): fragole, mele, cachi, cipolle, cetrioli

Acidi fenolici

acido ellagico: melograno, frutti di bosco

acido caffeico e acido clorogenico: caffè

acido gallico: tè

idrossitirosolo: olio e.v.o.

oleocantale: olio e.v.o.

curcuminoidi (*curcumin*= *diferuloilmetano*): Curcuma longa

Stilbeni

resveratrolo: uva e vino rosso

Lignani

sono metabolizzati ad **enterolattone** (fitoestrogeno) dalla flora batterica intestinale: semi di lino, semi di sesamo

Flavono-lignani

silibinina/silibina: componente attivo del cardo mariano.

(In epoca COVID una particolare attenzione è rivolta allo studio dei composti naturali per una azione preventiva. Fra questi emerge la quercetina; questo polifenolo esercita una potente azione destabilizzante sulla proteina 3CLpro che è un elemento chiave per la replicazione virale (Abian et al., 2020, Biancatelli, 2020).

COMPOSTI ATTIVI PRESENTI IN ALCUNI ALIMENTI E BEVANDE DELLA DIETA MEDITERRANEA



Verdure Crucifere
Sulforafano, Isotiocianati
Rucola selvatica
Erucina, Quercetina



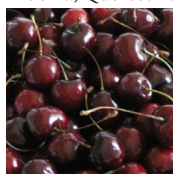
Soia
Genisteina



Salsa di pomodoro
Licopene



Frutti di bosco
Antocianine, Fisetina
vit. C, acido ellagico



Ciliegie nere
Antocianine



Uva rossa
Resveratrolo



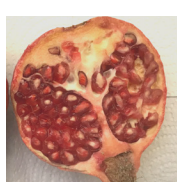
Mela
Quercetina, Fisetina,
Antocianine (nella buccia)



Arancia rossa
Antocianine



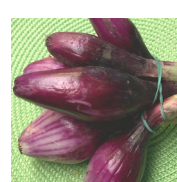
Limone
Acido citrico, vit C
Limonene



Melagrana
Acido ellagico



Aglio
Allicina e derivati



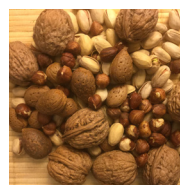
Cipolla di Tropea
Quercetina



Olio e.v.o.
Grassi monoinsaturi (acido
oleico), polifenoli, vit. E



Pesce azzurro
Acidi grassi omega-3



Noci Acidi grassi omega-3
Altra Frutta in guscio
vit. E, fibre, sali minerali,
acidi grassi insaturi



Semi di lino
Acidi grassi omega-3
Fitoestrogeni



Curcuma longa
Curcuminoidi



Vino rosso
Resveratrolo



Caffè
Acido clorogenico



Tè verde
Epigallo-Catechina
Gallato



Cioccolato amaro
Flavanoli
Proantocianidine



La Dieta antinfiammatoria

Dott.ssa Stefania Capecchi

(Farmacista - Nutrizionista)

L'**infiammazione cronica asintomatica**, o di basso grado, è alla base delle patologie cronic-degenerative della terza età e dei tumori. Seguendo uno stile di vita ed un regime alimentare corretti si possono prevenire o contrastare queste affezioni anche se il comportamento alimentare viene modificato in età matura. Contribuiscono all'infiammazione cronica la vita sedentaria, l'eccesso di calorie con l'alimentazione, un regime alimentare non corretto e la scarsa qualità del cibo. L'accumulo di grasso ed in modo particolare l'obesità viscerale determina la produzione di citochine pro-infiammatorie che favoriscono la formazione di un ambiente infiammatorio e la produzione di ormoni (conversione degli androgeni in estradiolo nel tessuto adiposo) che predispongono a tumori (endometrio, seno, colon). Inoltre diete ricche di cibo industriale e di "alimenti spazzatura" alterano la flora batterica intestinale e determinano disbiosi che incrementa e mantiene lo stato infiammatorio. Per ridurre questa condizione è necessario diminuire gli stimoli infiammatori seguendo una vita attiva, scegliendo con cura gli alimenti da consumare ai vari pasti, la quantità, la qualità e la varietà di essi, concentrando i pasti in un numero ridotto di ore o intervallando un periodo di digiuno e seguendo un consumo cronobiologico per mantenere il peso corporeo ideale o perdere peso. Se prendiamo in considerazione i macronutrienti che fanno parte della alimentazione quotidiana essi possono essere percentualmente ripartiti in: *Carboidrati*=55%, *Lipidi*=35%, *Protidi*=15%. Si devono privilegiare i carboidrati complessi, gli acidi grassi insaturi (olio extravergine di oliva) ed i polinsaturi (acidi grassi omega-3), le proteine di origine vegetale. La piramide alimentare antinfiammatoria ha alla sua base le verdure da assumere ogni giorno ed all'apice la carne rossa, la carne lavorata e conservata, i dolci ed i dolciumi da consumare solo saltuariamente. Inoltre occorre evitare un surplus energetico giornaliero. In particolare il pasto serale deve essere leggero e ridotto in termini di glicidi e lipidi.

● **Alimenti pro-infiammatori:** sono cibi che aumentano i livelli di citochine infiammatorie e quindi in grado di determinare modificazioni epigenetiche. Si tratta di cibi ad alta densità calorica, ad elevato indice glicemico e insulinemico, ricchi di grassi saturi, acido arachidonico (da cui l'organismo sintetizza le prostaglandine pro-infiammatorie) e acidi grassi polinsaturi idrogenati.

Alimenti pro-infiammatori

- **Cibi ad alta densità calorica (ricchi di grassi), ad alto indice glicemico ed insulinemico;**
- **cereali per la prima colazione ricchi di zuccheri, farine raffinate** (tipo 0 e 00) ad alto indice glicemico contenenti glutine;
- **carni rosse, ma anche bianche se provenienti da allevamenti intensivi, carni lavorate/processate** (salumi, insaccati, hot-dog, wurstel), **carni conservate** ricche di grassi saturi e acido arachidonico, con attività acidificante per l'organismo, e addizionate di nitriti e nitrati;
- **cibi cotti ad alte temperature** (fritti, grigliati, cotti alla brace) che determinano la formazione di lipoperossidi, amine cancerogene, radicali liberi;
- **cibi precotti o elaborati industrialmente con additivi e conservanti;**
- **cibi industriali ricchi di acrilamide** (patatine fritte in busta, crackers);
- **tuorlo d'uovo** ricco di acidi grassi insaturi, acidi grassi saturi, acido arachidonico, colesterolo;
- **latte vaccino e latticini** provenienti da animali allevati in allevamenti intensivi, **formaggi stagionati** ricchi di grassi saturi;
- **burro, oli vegetali** ad alto contenuto in acidi grassi omega-6 (olio di mais, di girasole, altri oli vegetali), **oli cotti** (ad es. fritti e soffritti), **margarine;**
- **alimenti ricchi di acidi grassi polinsaturi idrogenati:**
prodotti da forno (pane industriale, pancarrè, crackers, biscotti) e da pasticceria commerciale, patatine fritte preconfezionate, snack salati, piatti precotti che sono causa di ipercolesterolemia;
- **sale** in eccesso;
- **vegetali appartenenti alla famiglia delle Solanacee** (pomodori, melanzane, peperoni, patate) **ricchi di poliammine** che sono indispensabili per la proliferazione cellulare e **ad alto indice glicemico** (patate), ed **alimenti ricchi di istamina** (pomodori, conserve, ketchup, pesce in scatola, crostacei);
- **vino ad alta gradazione** in quantità eccessive e assunto prima e al di fuori dei pasti;
- **alcol/superalcolici;**
- **zuccheri** sia bianco che di canna, glucosio
- **dolci e dolciumi industriali;**
- **bibite e bevande gassate e zuccherate, bevande "zero", succhi di frutta industriali, bevande dolcificate con dolcificanti artificiali;**
- **cibi inquinati da pesticidi e da metalli pesanti.**

●Alimenti antinfiammatori

Il regime alimentare antinfiammatorio, se è seguito in modo corretto, è un modello in grado di prevenire e/o contrastare lo stato infiammatorio cronico dell'organismo. Il rischio legato ad uno stile di vita e ad una alimentazione disordinata risulta modificabile osservando il *timing* dei pasti (il consumo dei cibi in un tempo limitato migliora l'infiammazione metabolica), consumando alimenti a più basso indice glicemico ed insulinemico, migliorando il rapporto fra acidi grassi omega-6 e omega-3, evitando i cibi che contengono acidi grassi idrogenati, e praticando attività fisica quotidiana di intensità moderata.

Alimentazione anti-infiammatoria

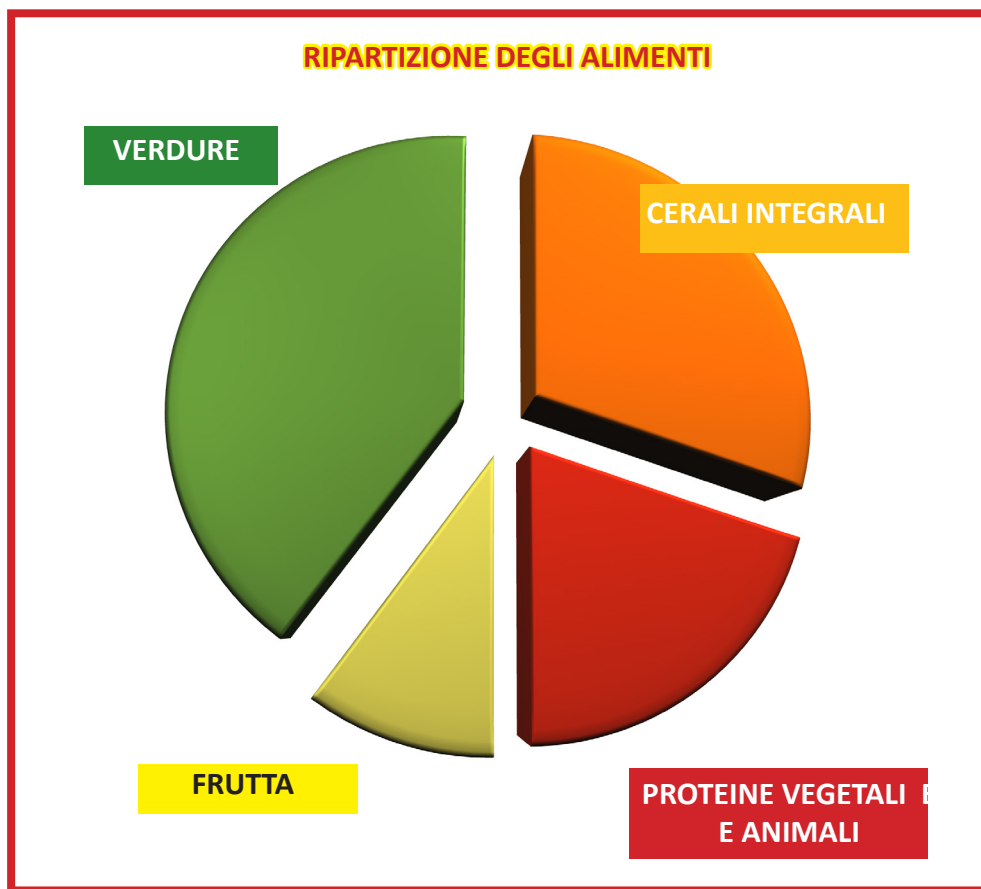
- consumo saltuario e moderato, o eliminazione dal pattern alimentare di cibi e bevande che favoriscono l'infiammazione ed in particolare di cibi industriali;
- regolare consumo di alimenti ricchi di polifenoli con attività antinfiammatoria e antiossidante;
- consumo giornaliero di cereali integrali, anche in chicchi, e di varietà antiche di grano;
- consumo giornaliero e variato di vegetali freschi di stagione, a filiera corta, crudi o cotti al vapore in modo da poter acquisire in misura maggiore i nutrienti necessari;
- consumo regolare di legumi durante la settimana (almeno 3 porzioni);
- moderato consumo giornaliero di frutta fresca di stagione di colore diverso (regola dei 5 colori);
- consumo di pesce azzurro ricco di acidi grassi omega-3;
- consumo di frutta a guscio e semi oleosi;
- impiego di olio extravergine di oliva (e.v.o.), erbe aromatiche e spezie
- variare gli alimenti ed i macronutrienti (carboidrati, lipidi, proteine vegetali e animali) durante la giornata alimentare e nel corso della settimana adattando gli stessi alle esigenze lavorative e all'attività motoria;
- ridurre l'introito calorico giornaliero totale (dieta moderatamente ipocalorica¹) e adottare brevi periodi di digiuno concentrando i pasti in un numero ridotto di ore e rimanendo digiuni per un tempo più lungo. (Nel paziente oncologico il digiuno se non è effettuato correttamente può determinare la perdita di massa magra).
- semplicità delle preparazioni culinarie (cibo poco elaborato), equilibrio e moderazione dei pasti;
- convivialità.

1- L'introito energetico giornaliero può variare fra 25 e 40 Kcal/kg. L'introito proteico, in condizioni normali, varia da 0,8-1 g/kg. Nel paziente oncologico può arrivare anche a 1,8 g/kg di peso.

I vari punti elencati nella tabella precedente sono peculiari della ***Dieta Mediterranea Tradizionale*** che è oggi considerata un valido modello di prevenzione dell'infiammazione cronica e delle patologie ad essa correlate, come si evince dalle numerose metanalisi sull'argomento.

La Piramide alimentare con caratteristiche antinfiammatorie

Un programma alimentare antinfiammatorio deve tener conto della tipologia degli alimenti, delle loro proprietà nutrizionali e della frequenza nel consumo. Può essere strutturato a forma di piramide prendendo in considerazione il consumo giornaliero di cibi salutari (Tabella pag.14). Alla base della piramide sono collocate le verdure biologiche, o in alternativa surgelate, da consumare ogni giorno (3-4 porzioni) ed all'apice la carne rossa, la carne lavorata e conservata, i dolci ed i dolciumi da consumare solo saltuariamente. Sono da privilegiare i carboidrati complessi, gli acidi grassi insaturi (olio extravergine di oliva, da consumare in quantità moderata), gli acidi grassi polinsaturi omega-3 e le proteine di origine vegetale.



LE SCELTE ALIMENTARI

- **Caffè:** 1–2 al giorno, meglio amaro, oppure con 1 cucchiaino di miele; evitare lo zucchero ed i dolcificanti artificiali che alterano il microbiota intestinale;
- **Tè verde:** varietà giapponesi *Gyokuro*, *Sencha*, *Matcha* ricche di catechine. Il tè *Bancha* ha poca teina, il *Kukicha* (in rametti) non ha teina;
- **Latte:** latte di capra/di pecora, o latte vaccino Bio scremato (non da allevamenti intensivi). Nei soggetti con allergia al lattosio sostituire il prodotto con bevande vegetali (*avena, cocco, mandorla, riso, soia*). ● Nei pazienti con patologia oncologica evitare latte e derivati per il loro potere acidificante e la presenza di fattori di crescita;
- **Yogurt:** 1 yogurt magro al naturale al giorno senza zuccheri aggiunti;
- **Latticini:** sono da limitare nei pazienti oncologici. Preferire formaggi freschi quali il caprino e la ricotta. Limitare i formaggi stagionati perchè ricchi di grassi;
- **Cereali:** consumare pasta e pane integrali preferibilmente a lievitazione naturale o anche cereali in chicchi [*riso integrale (basmati, nero e rosso), avena, farro, mais, miglio, orzo, sorgo, teff e pseudocereali (quinoa, amaranto, grano saraceno)*].
Nei soggetti intolleranti al glutine e nei celiaci: *mais, miglio, riso, sorgo, teff, pseudocereali*;
- **Legumi:** freschi, secchi o surgelati (*fagioli, ceci, lenticchie, piselli, soia, fave, altri*);
- **Verdure fresche di stagione variando i colori:** da consumare all'inizio del pasto (verdure crude), o come contorno (verdure cotte al vapore), o come passati;
- **Uova biologiche** (sono contrassegnate dal codice 0): 2-3 alla settimana. Si può consumare anche il solo albume, ricco di proteine;
- **Carne:** preferire le carni bianche BIO (*tacchino, pollo, coniglio*) due volte a settimana. Maiale e carni rosse bovine, non da allevamenti intensivi, possono essere consumate con moderazione. È salutare marinare la carne con aceto e limone;
- Evitare la **carne processata** (*salumi, insaccati, hot-dog, wurstel*) e le **carni conservate**;
- **Pesce:** preferire il pesce azzurro ricco di acidi grassi omega-3 e pesci di piccola taglia;
- **Frutta fresca di stagione variando i colori:** 1-2 porzioni al giorno da consumare preferibilmente a stomaco vuoto, lontano dai pasti, e non a fine pasto perchè le diverse combinazioni rallentano l'assimilazione degli zuccheri che possono fermentare e causare meteorismo. Evitare la macedonia e le composte di frutta a diverso pH perchè comportano problemi per la digestione;
- **Frutta secca in guscio** (*noci ricche di grassi omega-3, mandorle, pistacchi, nocciole*): consumare in piccola quantità come spuntini o in aggiunta ad insalate insieme ai semi oleosi;
- **Semi oleosi biologici non tostati** (*semi di lino, sesamo, girasole, zucca, chia*);
- **Condimenti:** olio extravergine di oliva (non superare 30g al dì per l'alto apporto calorico), aceto, limone, erbe aromatiche, aglio, cipolla rossa di Tropea, spezie (curcuma, curry, etc. - evitare il peperoncino in soggetti con ipertrofia prostatica);
- **Cioccolato fondente** 20 g ogni 2 gg (apporta fibre e riduce i livelli di infiammazione);
- **Sale:** limitare il consumo (meno di un cucchiaino al dì) e preferire sale marino integrale o sale rosa dell'Himalaya. Limitare i cibi conservati sotto sale;
- **Zucchero:** non superare la dose di 5-6 cucchiaini al giorno (dati OMS);
- **Acqua:** bere 1,5-2 litri di acqua debolmente alcalina fra i pasti;
- **Vino:** 1-2 bicchieri al dì di vino rosso a bassa gradazione durante o a fine pasto;
- Limitare/Evitare **Bevande dolci e gassate** per l'elevato contenuto in zucchero.

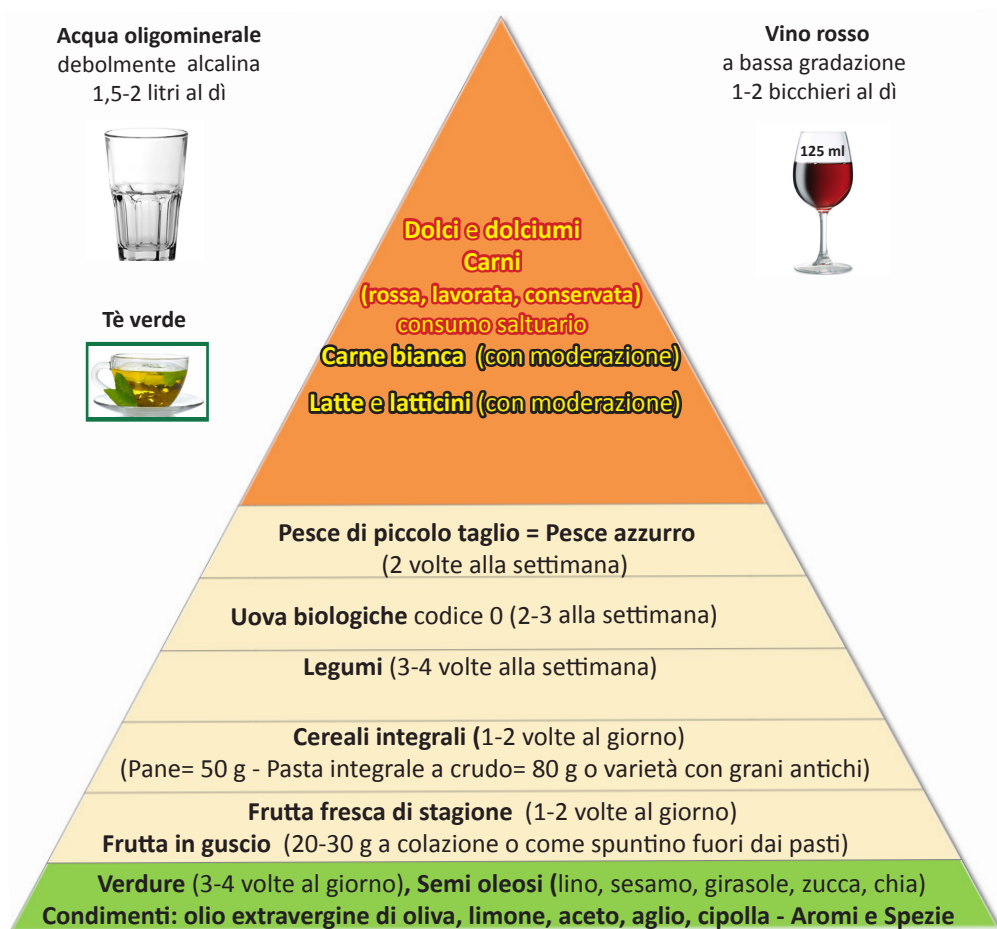
Consumo: ● **saltuario** ● **moderato** ● **consigliato**

Consumo degli alimenti: frequenza settimanale

- **Verdure fresche di stagione crude o cotte:** 3-4 volte al giorno
- **Frutta fresca di stagione:** 1-2 volte al giorno, non a fine pasto o dopo cena
- **Frutta in guscio e Semi oleosi:** a colazione e/o come snack fuori dai pasti
- **Cereali integrali** 1-2 volte al giorno
- **Legumi:** 3-4 volte alla settimana
- **Uova biologiche (codice 0) :** 2-3 volte alla settimana
- **Pesce azzurro o ricco di acidi grassi Omega-3:** 2 volte alla settimana
- **Latte e Latticini:** consumo moderato (evitare nei malati oncologici)
- **Carne bianca:** consumo moderato (2 volte alla settimana)
- **Carne rossa, trattata o conservata:** consumo saltuario
- **Dolci, Dolciumi:** consumo saltuario; **Cioccolato fondente** 20 g ogni due giorni
- **Condimenti:** consumo giornaliero di olio e.v.o, limone, aglio, cipolla, spezie, erbe
- **Acqua, Vino rosso a bassa gradazione, Tè verde**

“Variare i pasti e concentrarli in un numero ridotto di ore intervallando un periodo di digiuno”

“PIRAMIDE ALIMENTARE” - RIPARTIZIONE GIORNALIERA DEI NUTRIENTI



CEREALI E PSEUDOCEREALI

I **cereali** sono piante erbacee appartenenti alla famiglia delle Graminacee. Essi hanno rappresentato, fin dall' antichità, la principale fonte di energia per le normali funzioni metaboliche del nostro organismo. Sono infatti i costituenti principali della Dieta Mediterranea dovendo fornire il 60% delle calorie dell' alimentazione quotidiana (*Linee Guida INRAN*).

Da un punto di vista nutrizionale, oltre ai carboidrati, altre sostanze contribuiscono alla composizione dei cereali: proteine, lipidi, fibre, vitamine, minerali e composti con numerose attività biologiche (prebiotica, antiossidante, ipoglicemica, ipocolesterolemica, altre).

Da un punto di vista alimentare i cereali possono essere consumati come chicchi o come farina, nella forma intera (integrale), o in quella raffinata. L' unità elementare da cui, per macinazione, si ricava la farina è rappresentata dal chicco (cariosside) che è costituito da tre componenti: a) il *pericarpo* (involucro esterno) che forma la crusca dopo la macinazione dei chicchi; b) il *germe* (embrione del chicco); c) l'*endosperma*.

I cereali integrali

I cereali integrali sono costituiti dalle tre componenti del chicco. Essi forniscono energia primariamente sotto forma di amido che è costituito dall'unione di lunghe catene di glucosio le cui molecole vengono assorbite a livello intestinale. I cereali integrali hanno basso indice glicemico ed apportano nutrienti essenziali quali: proteine, fibre alimentari, vitamine (vit. B ed E), sali minerali, oligoelementi, sostanze nutraceutiche (carotenoidi, tocoferoli, polifenoli con attività antinfiammatoria e antiossidante), acidi grassi polinsaturi. Quando nell' alimentazione quotidiana si associano ai legumi forniscono un apporto proteico completo. I cereali integrali sono una ricca fonte di fibre; si calcola che 170 g di prodotto apportino 25-30 g di fibre (la quota giornaliera di fibre utile per l' organismo è indicata in 20-35 g). Per la ricchezza di fibre, sostanze nutraceutiche e fitosteroli, i cereali integrali riducono l'assorbimento del colesterolo. Il loro consumo è associato ad un basso rischio di insulinoresistenza e infiammazione tanto che sono utili nella prevenzione del diabete di tipo 2, della sindrome metabolica, delle malattie cardiovascolari e di alcuni tumori (colon, stomaco, pancreas).

I Cereali raffinati

I cereali raffinati ed i prodotti da essi ottenuti, come la farina 00, derivano

dal solo endosperma del chicco e pertanto sono ricchi di amido e quindi di carboidrati che elevano l'indice glicemico. L'alimentazione che si basa su alimenti raffinati esercita quindi effetti negativi sull'organismo.

Gli Pseudocereali

Sono vegetali che pur non appartenendo alla famiglia delle Graminacee come i cereali sono ricchi di proteine ad alto valore biologico ma non contengono glutine (lipoproteina). Sono rappresentati da: Amaranto, Grano saraceno, Quinoa.

Avvertenze

I soggetti con Celiachia (malattia autoimmune su base infiammatoria) o con “*Gluten Sensitivity*” (Sensibilità al glutine non celiaca) devono consumare cereali privi di glutine o pseudocereali.

CEREALI e PSEUDOCEREALI: caratteristiche	
Basso indice glicemico	<i>Amaranto, Avena, Farro, Orzo, Teff</i>
Alta percentuale di proteine	<i>Amaranto, Avena, Grano saraceno, Miglio, Quinoa, Teff</i>
Alta percentuale di fibre	<i>Avena, Farro, Orzo, Riso integrale, Segale, Teff</i>
Azione ipocolesterolemizzante	<i>Avena, Farro, Miglio, Orzo, Riso integrale (Basmati, nero Venere, Rosso), Segale, Quinoa, Grano saraceno, Amaranto</i>
Azione energizzante	<i>Avena, Mais, Miglio, Orzo, Quinoa</i>
Regolatori della flora batterica intestinale - Utili nell'infiammazione delle mucose	<i>Riso, Orzo, Miglio</i>
Azione antiproliferativa	<i>Riso nero Venere, Riso rosso</i>
Presenza di Glutine	<i>Farro, Grano, Orzo, Segale ma anche Avena e grani antichi</i>
Per i soggetti intolleranti al glutine o con Celiachia	<i>Mais, Miglio, Riso, Sorgo, Teff, Pseudocereali (Amaranto, Quinoa, Grano saraceno)</i>

I CEREALI



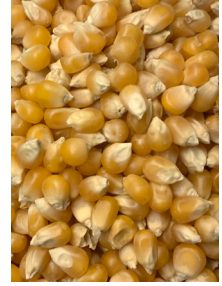
Avena



Farro



Frumento



Mais



Miglio



Orzo



Riso basmati



Riso nero



Riso rosso



Segale



Sorgo



Teff

GLI PSEUDOCEREALI



Amaranto



Grano saraceno



Quinoa bianca



Quinoa rossa

LE VERDURE

Il termine verdura indica le parti della pianta dell' orto ad uso alimentare: sono quindi ortaggi in quanto prodotti dell' orto.

Le **verdure** apportano principi nutritivi con attività protettiva per l'intero organismo tanto che possono essere considerate veri e propri "alimenti-farmaco" (Formenti e Mazzi, 2012) (Tabella).

Le verdure a Tavola

Le verdure costituiscono la base della piramide alimentare antinfiammatoria. Esse devono essere consumate ogni giorno, crude o cotte, nella misura di tre, quattro porzioni. Sono infatti ricche di minerali, vitamine, fibre, fitonutrienti antiossidanti, enzimi, ormoni vegetali. Inoltre avendo attività alcalinizzante correggono l'acidità corporea che consegue al consumo di carni, latte e latticini, frutta. Le verdure, essendo ricche di fibre, aumentano la massa fecale, riducono il tempo di transito intestinale, l'assorbimento di grassi e di zuccheri ma anche di composti cancerogeni e migliorano la flora batterica intestinale favorendo la produzione di butirrato e la concentrazione intestinale ottimale di acido butirrico che ha attività antinfiammatoria. Le verdure a foglia verde e l'acqua di cottura sono particolarmente ricche di calcio che è salutare per le ossa. Elevata è la quantità di calcio proveniente da broccoli, cavoli, rucola e rape, ma anche da semi oleosi quali i semi di sesamo che possono essere aggiunti ad un piatto di verdure crude. Occorre privilegiare le verdure di stagione e variare la scelta nel tipo e nei colori per un apporto completo dei differenti composti attivi.

VERDURE o ORTAGGI	
da Frutto	cetriolo, melanzana, peperone, pomodoro, zucca, zuccina
da Fiore	asparago, broccolo, carciofo, cavolfiore, fiore di zucca
da Foglie	bieta, borragine, cavolo, indivia, lattuga, radicchio, spinacio
da Fusto	cardo, finocchio, sedano
da Radice	barbabietola, carota, rapa, ravanella
da Tubero	patata, topinambur
da Bulbo	aglio, cipolla, porro, scalogno
da Seme	LEGUMI
Fonte: Ministero delle politiche agricole alimentari e forestali modificato	

Le verdure crude

È consigliabile iniziare il pasto con una porzione di verdura cruda prima della pietanza principale, ad esempio prima della pasta, per raggiungere il senso di sazietà e per evitare picchi glicemici dovuti al consumo di carboidrati. La verdura cruda ha, fra gli altri, il compito di richiamare succhi gastrici importanti per la digestione. Occorre comunque porre attenzione nel masticare a sufficienza questi alimenti per evitare spiacevoli gonfiori addominali. Le verdure crude (carciofi, sedani, finocchi, carote, radicchi, rucola, etc.), soprattutto quelle a foglia verde, hanno una azione generale protettiva e preventiva. Possono essere condite con olio extravergine e.v.o., limone o aceto, poco sale o una miscela di aromi e spezie (*aromaspices*). Le proprietà antiossidanti e antinfiammatorie delle insalate vengono incrementate dal condimento con olio extravergine di oliva (esso estrae dalle verdure i fitocomposti liposolubili) e dall'uso di erbe aromatiche o dall'aggiunta di erbe selvatiche e spezie che hanno effetti benefici sulla salute. È bene non dimenticare il succo di limone che deve essere aggiunto per migliorare l'assorbimento del ferro presente soprattutto nei vegetali a foglia verde.

Le verdure cotte

La verdura cotta può essere consumata sia a pranzo che a cena come contorno. Per la cena sono consigliabili passati di verdura, minestrone e brodi vegetali utilizzando l'acqua di cottura. Le verdure cotte favoriscono la regolarità intestinale soprattutto se si aggiungono due cucchiaini di semi di lino al liquido di cottura. Per preservare le proprietà nutrizionali di questi alimenti è preferibile la cottura al vapore oppure una breve bollitura in poca acqua. Questa peraltro non dovrebbe mai essere buttata ma usata per cuocere la pasta o qualsiasi altro tipo di cereale. Per le verdure cotte sono da privilegiare le verdure crucifere che devono essere cotte al vapore per non perdere la loro attività salutare. Anche per altre verdure (cardo mariano, zucchine, finocchi, rape, spinaci, biette, etc.) è opportuno utilizzare la cottura al vapore.

Quali verdure privilegiare?

Prediligere le verdure a foglia verde per la presenza di ferro e di acido folico ed in particolare tutta la famiglia delle Crucifere (cavolfiore, cavolo nero, broccoli, verza). Le verdure crucifere contengono un'elevata concentrazione di glucosinolati (composti contenenti zolfo e azoto) da cui si isolano due classi con dimostrata attività antitumorale: gli

isotiocianati e gli indoli. I broccoli rappresentano la fonte più importante dell'isotiocianato sulforafano (SFN). Anche altri composti presenti nei diversi ortaggi della famiglia possiedono attività antitumorale. Tali sono il fenil-etil-isotiocianato (PEITC) e l' indolo-3-carbinolo (I3C). Una verdura con proprietà salutari è la rucola che è una crucifera ricca di flavonoli (quercetina ed altri) e di glucosinolati. Fra questi emerge l'isotiocianato Erucina che conferisce alla pianta il caratteristico sapore amarognolo e l'odore pungente. Erucina ha una struttura simile a quella del sulforafano ed è dotata di proprietà vasorilassanti, antipertensive e antitumorali. La rucola inoltre fornisce un buon apporto di potassio, magnesio, ferro e soprattutto calcio e vitamine (A, C, K), folati. Fra le verdure utilizzare anche aglio, cipolle, porri, ed erba cipollina (famiglia delle Agliacee) ricche di composti solforati capaci di legare nitriti e nitrati ed impedire la formazione di sostanze cancerogene come le nitrosamine. Nel tempo della stagionalità e nel pieno della maturazione è opportuno consumare pomodoro cotto (salsa) per la presenza di licopene che è un carotenoide con attività antiossidante e antitumorale (prostata).

Acquisto e conservazione

Si devono acquistare prodotti di stagione e soprattutto “freschi”, lasciando tutto ciò che è confezionato in busta in quanto l'umidità presente può favorire la crescita di muffe, funghi, batteri. Le verdure fresche devono essere ben lavate con acqua e una minima quantità di bicarbonato, o con acqua e aceto, o succo di limone, mai con disinfettanti chimici. Se, come accade spesso, la spesa viene fatta una volta alla settimana è opportuno conservare le verdure sotto vuoto per prolungarne la freschezza. Tale tipo di conservazione permette di mantenere inalterate le caratteristiche organolettiche e nutrizionali degli alimenti e soprattutto il loro sapore.

Avvertenze

Nei soggetti con tumori è opportuno limitare il consumo di verdure appartenenti alle solanacee (peperoni, melanzane, pomodori, patate) per la loro azione acidificante e perchè ricche di poliammine che stimolano la proliferazione cellulare. Riguardo ai pomodori è indicata la salsa per la presenza di licopene. Per le patate (tuberi) il consumo deve essere limitato a causa dell' elevato indice glicemico essendo ricche di amidi e per il forte carico di poliammine. Nei pazienti in trattamento con warfarin le verdure crucifere devono essere consumate con moderazione per la presenza di vitamina K. Lo stesso vale per i soggetti con patologia della tiroide essendo presenti sostanze “gozzigene”.

VERDURE: stagionalità													
VERDURE	Gen	Feb	Mar	Apr	Mag	Giu	Lug	Ago	Set	Ott	Nov	Dic	
Asparagi													
Bietole													
Broccoli													
Carciofi													
Cardi													
Carote													
Cavolfiori													
Cavoli													
Cetrioli													
Cicorie													
Cipolle													
Fagiolini													
Fave													
Finocchi													
Insalate													
Melanzane													
Patate													
Peperoni													
Piselli													
Pomodori													
Porri													
Radicchi													
Ravanelli													
Rucola													
Sedani													
Spinaci													
Zucca													
Zucchine													
VERDURE: REGOLA DEI 5 COLORI													
Colore		Verdura											
Rosso		barbabietola, pomodoro, peperone, ravanella											
Giallo/Arancio		carota, peperone, zucca											
Bianco		aglio, cardo mariano, cavolfiore, cipolla, finocchio, patata, porro, sedano											
Verde		asparago, bietola, broccolo, carciofo, cavolo, cetriolo, cicoria, cime di rapa, lattuga, rucola, sedano, spinacio, zuccina, legumi freschi											
Blu/Viola		cavolo viola-nero, melanzana, radicchio											

I legumi sono ortaggi da seme appartenenti alla famiglia delle Leguminose. Essi forniscono proteine vegetali con una quantità inferiore di aminoacidi essenziali rispetto alla carne che possono essere completati se i legumi si consumano insieme ai cereali integrali. La soia ha il più alto contenuto di aminoacidi seguita dalle lenticchie. I legumi contengono inoltre carboidrati complessi (amidi e fibre solubili e insolubili), sali minerali (ferro, fosforo, calcio, magnesio, potassio, zinco), fitocomposti antiossidanti (ad es. fenoli nei piselli), fitoestrogeni (isoflavoni della soia quali genisteina e daidzeina), fitosteroli (beta-sitosterolo) e resveratrolo (arachidi), acidi grassi essenziali fra cui acidi grassi polinsaturi omega-3, vitamine A e del gruppo B, C, E. Fra le altre caratteristiche risultano:

- un basso indice glicemico (soprattutto ceci e lenticchie);
- la capacità di rallentare l'assorbimento dei carboidrati evitando picchi glicemici con riduzione del rischio di diabete di tipo 2;
- attività anticolesterolemica e riduzione dei trigliceridi.

Per quanto riguarda i carboidrati le leguminose contengono oligosaccaridi (amidi) che sono presenti in misura maggiore nei legumi di maggior consumo (ceci, lenticchie, fagioli, piselli). Essi hanno un basso indice glicemico. Il consumo abituale di legumi dovrebbe essere limitato alla dose di 50-60 g per i legumi secchi e fino al doppio per i legumi freschi, 3-4 volte alla settimana. Fra i fagioli gli azuki sono una ricca sorgente di proantocianidine, acidi grassi insaturi e composti attivi antiossidanti con attività ipocolesterolemizzante e antiaterogena. Il loro contenuto in tocoferoli e vitamina E è più elevato rispetto agli altri tipi di fagioli ed inoltre è presente ferro, manganese e zinco in maggior quantità (*Gohara et al., 2016*). Sono indicati in pazienti con insufficienza renale migliorano la funzionalità epatica e il quadro lipidico. Nei pazienti in chemioterapia sono controindicati i cereali integrali ed i legumi. Creme di legumi possono tuttavia essere introdotte con gradualità nell'alimentazione. Fra queste la crema di lenticchie rosse è una delle più indicate per la buona tollerabilità.

Effetti avversi:

Gli effetti avversi legati al consumo di legumi sono:

- a) flatulenza con eccessiva formazione di gas nello stomaco e nell'intestino. Fra i vari legumi le lenticchie causano minor flatulenza e, nella variante

decorticata, possono essere impiegate anche nei soggetti in chemioterapia;
b) presenza di fattori antinutrizionali (fitati, inibitori enzimatici, etc.) che possono interferire con la digeribilità delle proteine, l'assorbimento di minerali, di vitamine, etc.;

c) incremento della uricemia: alcuni legumi (fagioli, piselli e lenticchie) devono essere consumati con moderazione in presenza di calcoli renali, uricemia e gotta potendo contribuire alla formazione di acido urico;

d) reazioni allergiche (soia e arachidi), favismo (fave);

e) rischio di contaminazione da parte di micotossine elaborate da funghi (ad es: aflatossine elaborate da *Aspergillus flavus*) con azione mutagena e cancerogena.

Legumi in cucina: consigli pratici

I legumi possono essere consumati freschi, secchi o surgelati. Per

Alcune varietà di Legumi



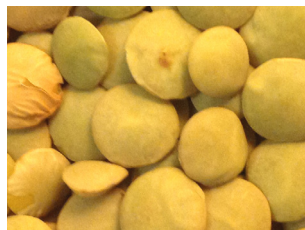
Fagioli Azuki



**Fagioli Borlotti, Cannellini,
Rossi, Dall'Occhio**



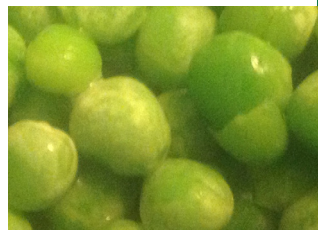
Ceci



Lenticchie



**Lenticchie rosse
decorticate**



Piselli



Soia gialla



Fave



Arachidi

migliorare la digestione dei legumi è necessario consumare questi alimenti aumentando le dosi in modo graduale ed utilizzando in primo luogo le lenticchie decorticate. Consumando più spesso i legumi l'organismo si abituerà a digerirli e in poco tempo sarà risolto il problema della flatulenza. L'impiego di erbe e spezie per la cottura e per il condimento dei legumi facilita la digestione. Durante la cottura o nel condimento possono essere utilizzati: il cumino, il coriandolo, l'erba cipollina, il timo, il rosmarino, il cardamomo, la curcuma, i semi di finocchio, l'aneto, lo zenzero e l'alloro.

Preparazione dei legumi

I legumi freschi devono essere sbucciati e lessati a fuoco lento altrimenti induriscono. Per i legumi secchi, invece, è fondamentale l'ammollo.

L'ammollo deve essere eseguito in acqua tiepida e deve avere una durata di 12-24 ore; per tutto il tempo dell'ammollo, l'acqua deve essere cambiata almeno 2-3 volte. Questi accorgimenti permettono di rendere più morbida la buccia e quindi più digeribili i legumi ma anche di eliminare impurezze e antinutrienti come i fitati e le saponine.

Per ammorbidire la buccia può essere aggiunta all'acqua di ammollo, ed anche in cottura, l'alga kombu, mentre non è consigliabile l'impiego del bicarbonato in quanto altera il sapore dei legumi e può ridurre la quota di vitamine del gruppo B e la vitamina C.

LA FRUTTA

La frutta apporta all' organismo fibre, vitamine, sali minerali, composti fenolici, etc. Ne consegue l'importanza del suo consumo quotidiano variando il colore (*regola dei 5 colori*) ed il tipo secondo la stagionalità (vedi tabelle).

Raccomandazioni:

- Limitare il consumo della frutta a 2-3 porzioni al giorno (300-400 g) in base all' età e alla eventuale presenza di malattie metaboliche in quanto è ricca di fruttosio;
- consumare la frutta a colazione o come spuntino fuori dei pasti evitando il consumo a fine pasto e nelle ore notturne in quanto gli zuccheri introdotti nell'organismo iniziano un processo di fermentazione che rallenta la digestione. Un secondo motivo è dovuto all'innalzamento della glicemia e all'accumulo degli zuccheri a livello epatico. L' eccesso di fruttosio provoca un aumento dei trigliceridi;
- quando è possibile, consumare frutti rossi e blu viola (arance rosse, ciliegie, fragole, lamponi, melagrana, mirtilli, more, prugne nere, ribes, uva nera). Il colore viola infatti indica la presenza di antocianine (*Anthos*=fiore-*Kyanos*=blu) che sono molecole appartenenti alla classe dei fenoli con attività antiossidante e antinfiammatoria. Esse mimano gli effetti benefici del digiuno per cui rallentano il metabolismo e attivano i geni della longevità. Un ruolo importante ha il consumo di limone, anche come condimento, per l'apporto di acido ascorbico e per l'attività alcalinizzante. Un frutto con attività preventiva è il melograno che può essere consumato come succo. Esso ha attività anticolesterolemica, migliora il flusso ematico, ha azione ipotensiva (effetto ACE inibitore), attività antitumorale (prostata, mammella) dovuta ad ellagitannini;
- evitare il consumo simultaneo di tipi diversi di frutta sotto forma di macedonia o composte di frutta per il diverso pH (indice di acidità) dei componenti che può comportare problemi digestivi;
- limitare il consumo di frutti tropicali (ananas, mango, papaia) in quanto ricchi di zuccheri e non facilmente digeribili;
- limitare arance, mandarini e mandaranci nei pazienti con patologia tumorale per la loro azione acidificante e per la presenza di poliammine: anche le banane ne sono ricche ed hanno un alto indice glicemico.

FRUTTA: stagionalità												
FRUTTA	Gen	Feb	Mar	Apr	Mag	Giu	Lug	Ago	Set	Ott	Nov	Dic
Albicocca												
Anguria												
Arancia												
Cachi												
Castagna												
Ciliegie												
Fichi												
Fragole												
Kiwi												
Lamponi												
Limoni												
Mandarini												
Melagrana												
Mele												
Meloni												
Mirtilli												
More												
Pere												
Pesche												
Susine												
Uva												



FRUTTA: REGOLA DEI CINQUE COLORI	
Colore	Frutto
Rosso	anguria, arancia rossa, lampone, ciliegia, fragola, melagrana, mela
Giallo/Arancio	agrumi, albicocca, ananas, cachi, melone, pesca, frutta esotica
Bianco	mela, pera, banana, litchi, mangostano
Verde	kiwi, uva bianca
Blu/Viola	fico, frutti di bosco, prugna, ribes nero, uva rossa

LE PROTEINE ANIMALI

I cibi proteici di origine animale comprendono: il latte, i latticini, le uova, il pesce, la carne.

● Latte e latticini

Il **latte vaccino ed i suoi derivati** sono alimenti altamente proteici (il latte bovino contiene una maggior quantità di proteine del latte umano di cui la più rappresentata è la caseina), con azione acidificante e ricchi di grassi saturi e di zuccheri (lattosio). Inoltre contengono fattori di crescita (IGF-1) e un carico ormonale che deriva dal trattamento che gli animali possono subire negli allevamenti intensivi per aumentare la produttività. Per questo motivo sono controindicati in pazienti con patologia tumorale. Attraverso il latte ed i latticini inoltre si può avere l'assorbimento inconsapevole di antibiotici che può portare allo sviluppo di antibioticoresistenza. Migliore del latte vaccino è il latte di capra o di pecora in quanto per gli ovini è una buona prassi il pascolo libero. Il latte vaccino deve essere consumato con moderazione (un bicchiere al dì) perchè, come la carne, acidifica il sangue, induce uno stato infiammatorio e favorisce l'eliminazione urinaria di calcio predisponendo all'osteoporosi. L'organismo infatti tampona la maggior acidità mediante la liberazione di sali basici di calcio dalle ossa e l'eliminazione di una maggior quantità di calcio con le urine. Prendendo in esame lo **yogurt**, questo si ottiene dalla fermentazione del latte operata da alcuni batteri appartenenti al genere *Lactobacillus* e *Streptococcus*. È un eccellente fonte di calcio facilmente assorbibile e di fosforo, vitamine del gruppo B e vit. A. Contiene meno lattosio del latte tanto che può essere consumato anche da soggetti intolleranti. Il contenuto in proteine è simile al latte anche se alcune di esse, come la caseina, vengono scisse dall'attività proteolitica dei microrganismi in peptidi di piccole dimensioni, più facilmente digeribili. È ottimo per il benessere intestinale in quanto apporta flora batterica in grado di contrastare i microrganismi putrefattivi causa di disbiosi. La scelta deve orientarsi verso yogurt magri, bianchi, senza zuccheri aggiunti. Ottimo lo yogurt greco magro caratterizzato dalla consistenza densa e cremosa dovuta al processo di lavorazione che prevede tre filtrazioni atte a rimuovere una quantità maggiore di siero e a ridurre sodio e lattosio con aumento della componente proteica. Più liquido dello yogurt è il **Kefir**, bevanda a base di latte e di grani di kefir fermentato, che contiene batteri probiotici. Essa promuove la crescita di batteri intestinali benefici

come il *Lactobacillus* e il *Bifidobacterium*. Riguardo ai **formaggi** quelli più stagionati presentano un maggior contenuto in grassi (10 volte di più dei formaggi freschi). La riduzione o la eliminazione dalla dieta dell'adulto del latte vaccino e dei prodotti caseari ha un effetto preventivo nella popolazione in generale, ma soprattutto nei soggetti con patologia tumorale. Se un paziente con tumore ormonosensibile (mammella, prostata, ovaio, tiroide), continua a consumare latte e formaggi stagionati può presentare un peggioramento di questa patologia. Nei soggetti con allergia al lattosio il latte vaccino può essere sostituito con bevande vegetali che tuttavia hanno scarso valore nutrizionale. Il prodotto migliore è probabilmente il latte di soia ottenuto dalla spremitura dei fagioli di soia gialla. Sono da preferire le confezioni al naturale e bio, arricchite di calcio, senza zuccheri aggiunti. Il latte di soia può essere consumato anche da donne con tumori al seno o operate per questa patologia. La soia è invece sconsigliata nei pazienti con patologia della tiroide. Fra le altre bevande il latte di mandorle è un latte vegetale fra i più apprezzati. È ricco di acidi grassi monoinsaturi, ma povero di proteine ed ha un elevato contenuto in magnesio.

● Uova

Le uova sono alimenti completi ad alto valore biologico e nutrizionale in quanto ricche di proteine nobili (contengono gli otto aminoacidi essenziali in forma assimilabile), di grassi per la maggior parte monoinsaturi e polinsaturi, vitamine (soprattutto vitamina A, gruppo B tra cui la B12, PP, vitamina E, ma sono anche una delle poche fonti alimentari di vitamina D), sali minerali (calcio, ferro eme, potassio, magnesio, fosforo, selenio, zinco). Inoltre sono ricche di albumina, utile in presenza di edemi e di ritenzione idrica. Sono poco caloriche (un uovo di gallina ha un peso di 50-70 g ed apporta circa 80 kcal). L' albume, o bianco d'uovo, è costituito in massima parte da acqua (88%) e da proteine (9%), sali minerali e vitamine, il tuorlo è ricco di acidi grassi prevalentemente insaturi (65%), una quota di grassi saturi (30%) e circa il 16% di proteine. Nel tuorlo è presente un' abbondante quantità di colesterolo. C'è da considerare tuttavia che il colesterolo alimentare influisce sulla colesterolemia totale solo per il 20%; il restante 80% è legato allo stile di vita. La cottura che più preserva le qualità nutrizionali delle uova e favorisce la digeribilità dell'alimento è quella alla coque. Nell'alimentazione quotidiana le uova possono essere associate a cereali integrali e verdure. La quota proteica dell'alimento può essere implementata aggiungendo il solo albume. Dal codice numerico presente sul guscio si risale al tipo di allevamento:

0 biologico, 1 all'aperto, 2 a terra, 3 in gabbia. Le uova possono essere consumate nella quantità di 2-3 alla settimana lasciando spazio a quelle utilizzate come ingredienti di pasta e dolci.

● **Pesce**

Il pesce azzurro ricco di acidi grassi omega-3 e quello di piccola taglia, non di allevamento, e quindi con minore contenuto di mercurio ed altri veleni, sono da preferire. Il pesce azzurro, componente della dieta mediterranea, è rappresentato da: sgombero, sardina, acciuga (alice), aguglia, etc. Si tratta di pesci che hanno in comune il colore azzurro-argento del dorso e del ventre. Sono ricchi di acidi grassi polinsaturi omega-3 e proteine ad elevato valore biologico, vitamine (A, D, PP e gruppo B), sali minerali (zinco, ferro, calcio ed anche potassio, iodio e fosforo). Vitamina D si ritrova nello sgombero, nelle sardine, nel merluzzo e nel salmone. Fra le varie modalità di cottura quelle al cartoccio (forno-vapore) ed al vapore risultano salutari perchè mantengono inalterate le proprietà nutrizionali ed in particolare i grassi omega-3. Il pesce azzurro è stato rivalutato per la presenza degli acidi grassi polinsaturi omega-3, e cioè l'acido eicosapentaenoico (EPA) e l'acido docosaesaenoico (DHA) che, non essendo sintetizzati dal nostro organismo devono essere assunti con l'alimentazione. EPA inibisce l'enzima delta-5-desaturasi e così facendo blocca la trasformazione di omega-6 ad acido arachidonico e riduce la formazione di eicosanoidi nocivi ed in particolare di prostaglandine infiammatorie PGE2. Inoltre gli acidi grassi omega-3 esercitano azione antinfiammatoria per attenuazione dell'attivazione del segnale TLR4 e di conseguenza della infiammazione metabolica e della resistenza insulinica nei soggetti obesi (*Rogero e Calder, 2018*). Gli omega-3 inoltre inibiscono il fibrinogeno plasmatico e l'aggregazione piastrinica, riducono il colesterolo LDL ed i trigliceridi, migliorano la trasmissione dei segnali fra le cellule. Per la loro attività riducono il rischio di patologia cardiovascolare. Altri pesci (tonno, pesce spada, salmone) sono ricchi di acidi grassi omega-3 ma essendo di taglia medio-alta, se provengono da mari inquinati, possono contenere composti tossici come il mercurio in misura maggiore. Il pesce di allevamento, a differenza del pesce pescato, presenta un minore tenore di grassi omega-3. Oltre al pesce fresco è da preferire il pesce surgelato perchè con questa modalità di conservazione poco si perde dal punto di vista organolettico. I prodotti sott'olio o affumicati devono essere consumati con moderazione in quanto producono molti radicali liberi.

● Carne

È una fonte di proteine di alto valore biologico e di aminoacidi essenziali quali leucina, arginina, isoleucina, indispensabili per lo sviluppo muscolare e osseo. Contiene inoltre composti quali carnitina, acido linoleico, creatinina, ferro eme biodisponibile e vitamina B12.

La carnitina è un composto azotato che l'organismo usa per trasformare i grassi in energia. Se consumata in abbondanza rallenta la rimozione del colesterolo e favorisce il processo di aterosclerosi. Il consumo di carne magra, in misura ragionevole, è utile per l'organismo e contrasta la sarcopenia dell'anziano. L'eccesso di carne lavorata/trasformata (salumi, insaccati, bacon, salsicce, wurstel) ricca di grassi saturi ha, al contrario, attività infiammatoria. Vi sono sufficienti evidenze che il consumo di carni trasformate possa causare tumori al colon-retto tanto che questi alimenti sono classificati nel gruppo I dalla *International Agency for Research on Cancer (IARC)*. Le carni rosse sono invece classificate nel gruppo 2A, cioè come probabili cancerogeni. Per la carne rossa (vitello e maiale) valgono alcune raccomandazioni:

- a) contenere il consumo dell'alimento perchè ricco di grassi e ad elevato potere acidificante. La carne rossa inoltre è ricca di ferro-eme che, essendo molto ossidante, favorisce la formazione di cancerogeni (nitrosammine, malonil-dialdeide) a livello intestinale. Il consumo massimo raccomandato è di 500 g a settimana (fonte INRAN e WCRF);
- b) consumare carne proveniente da animali nutriti in modo naturale e non in allevamenti intensivi con mangimi addizionati di ormoni e antibiotici. Gli ormoni sessuali ed i fattori di crescita stimolano la proliferazione cellulare;
- c) evitare la carne lavorata e conservata con affumicatura, salatura, uso di conservanti a cui è attribuito l'incremento di malattie cardiovascolari e dei tumori dell'intestino. I nitriti possono trasformarsi in nitrosammine cancerogene;
- d) consumare saltuariamente prosciutto crudo di qualità (Parma e San Daniele) ma evitare il prosciutto cotto che pur essendo ricco di proteine, ferro e zinco è anche ricco di grassi, sale, additivi, nitrosammine;
- e) evitare la carne grigliata "segnata di nero" per l'azione cancerogena: i grassi che bruciano sulla griglia generano idrocarburi policiclici aromatici e benzopirene.

Fra le carni bianche è preferibile quella di tacchino, più ricca in ferro, o di pollo non allevato in batteria.

● Frutta in guscio

Noci, mandorle, pistacchi, nocciole, pinoli, anacardi sono ricchi di fibre, oligoelementi (potassio, calcio, magnesio, fosforo), vitamine (E, B₁, A), acidi grassi monoinsaturi (acido oleico) e polinsaturi omega-3, polifenoli antiossidanti, fitosteroli, arginina. La frutta in guscio se consumata regolarmente ha attività antinfiammatoria e antiossidante, riduce il colesterolo totale e LDL e riveste azioni protettive sull'apparato cardiovascolare. Per mantenere le proprietà salutari la frutta in guscio dovrebbe essere sottoposta a tostatura moderata senza togliere la pellicina che la riveste per non ridurre l'attività antiossidante. La frutta secca, avendo un elevato contenuto energetico, deve essere consumata in piccole quantità soprattutto a colazione, ad esempio in yogurt bianco magro, o negli spuntini fuori dei pasti. Ad esempio 2-3 noci (15 g) al mattino per la ricchezza di acidi grassi omega-3, una manciata di mandorle o di pistacchi, per l'azione antipertensiva e di riduzione della velocità di assorbimento del glucosio.

Le **noci** hanno azioni antinfiammatoria, antiossidante, cardioprotettiva. Questi frutti sono ricchi di lipidi, ma i grassi presenti sono principalmente omega-3, omega-6, acido alfa-linoleico. Le noci sono anche ricche di proteine e fibre da considerare veri "spezza-fame" e quindi da consumare anche come snack o al mattino a colazione. Le noci facilitano il transito intestinale e riducono l'assorbimento del glucosio e del colesterolo. Sono sufficienti tre noci al giorno per un'azione salutare, a cui contribuiscono anche l'elevato contenuto di vitamine (vit. E e vitamine del gruppo B), l'aminoacido arginina (esercita attività favorevole per la circolazione sanguigna), l'acido folico, il magnesio. L'associazione noci (ricche di acidi grassi omega-3) e arachidi (ricche di resveratrolo) ha effetti favorevoli per il cuore e per le malattie degenerative (*Hung N. Luu et al., 2015; van den Brandt e Schouten, 2015*). Le noci sono buoni alimenti da consumare anche prima dell'attività fisica per l'azione combinata di magnesio, potassio, calcio e ferro e nei momenti di stress psico-fisico.

Le **mandorle** sono ricche di vitamine (A, E, B), sali minerali (in particolare magnesio e calcio, ma anche ferro, potassio e fosforo), proteine vegetali, fibre alimentari, grassi insaturi con azione anticolesterolemica. Sono sufficienti 8-10 mandorle al giorno per usufruire degli effetti salutari

senza eccedere nell'apporto calorico. La ricchezza in vitamina E e in fibre svolge azioni favorevoli contro i radicali liberi. La presenza di fibre inoltre favorisce la regolarità intestinale. Le mandorle hanno attività ipoglicemizzante, antinfiammatoria e antiossidante (vit. E). Vanno bene come snack tra i pasti perchè stimolano l'ormone della sazietà (colecistochinina). Insieme alle noci sono utili nel diabete tipo 2, migliorano la sensibilità insulinica, sono utili per il controllo dei lipidi, nella patologia cardiovascolare, nell'osteoporosi (apporto di calcio) e per migliorare le funzioni cerebrali.

I **pistacchi** sono ricchi di sali minerali (rame, potassio, magnesio, ferro, manganese), vitamine e antiossidanti naturali (Vit. E, betacarotene, luteina, zeaxantina). Fra le vitamine è presente anche la piridossina (Vitamina B6) che favorisce l'eritropoiesi e ha un ruolo nella sintesi della serotonina, così detto ormone della felicità. La presenza di grassi insaturi (acido oleico e linoleico) e di fibre modula l'assorbimento del glucosio ed esercita azione antidislipidemica. Anche i fitosteroli presenti nei pistacchi riducono l'assorbimento intestinale del colesterolo. L'elevato contenuto di antiossidanti e dell'aminoacido arginina contribuiscono a migliorare il flusso ematico. Mandorle e nocciole sono ricche di ossalati e di calcio.

● Semi oleosi

I semi vegetali (semi di lino, sesamo, zucca, girasole, chia, altri) derivano il loro nome dalla loro capacità di produrre olio.

I costituenti attivi sono rappresentati da:

- a) proteine con elevato valore biologico ricche dell'aminoacido arginina necessario per l'endotelio vascolare, ma anche per il sistema nervoso e genitale (da ricordare che nell'organismo il monossido di azoto - NO, potente vasodilatatore, viene sintetizzato a partire dall'arginina);
- b) lipidi di tipo polinsaturo come acidi grassi omega-3 (i semi di lino rappresentano una delle fonti principali di questi acidi con azione antinfiammatoria), ma anche omega-6 ed omega-9;
- c) minerali fra cui il magnesio e lo zinco;
- d) vitamine (A, E, K, ma anche B1, B3, B6 e la D solo in piccola quantità);
- e) carboidrati in modica quantità;
- f) fibre idrosolubili in abbondanza che facilitano la regolarità intestinale.

I semi oleosi sono stati recentemente rivalutati perchè, pur essendo ipercalorici, la gran parte dei loro costituenti non partecipa alla

produzione di energia termica ma alle normali funzioni cellulari; i loro lipidi prevalentemente insaturi sono utilizzati, per esempio, per la funzione delle membrane cellulari. Inoltre riducono la colesterolemia (soprattutto il colesterolo LDL) mentre innalzano il colesterolo buono HDL. Possono essere consumati a colazione, ad esempio nello yogurt, oppure su piatti di verdure crude (insalate) o cotte. La dose consigliata è di 20-30 g al dì.

I **semi di lino** sono una ricca sorgente di acidi grassi polinsaturi (70%), monoinsaturi (18%), saturi (9%). In particolare sono ricchi di acido alfa-linolenico (acido grasso omega 3) e di fibre idrosolubili e insolubili. Contengono fosforo, magnesio, manganese e rame. Nei semi si ritrovano polifenoli lignani fra cui il secoisolariciresinolo diglucoside (SDG) e idrossimatairesinolo (HMR) che, a livello intestinale, sono trasformati nei fitoestrogeni enterodiolo e enterolattone che hanno attività di prevenzione del diabete, migliorando la sensibilità all'insulina, di riduzione della pressione arteriosa e antitumorali (prostata, mammella). Per la presenza di acidi grassi omega-3 e di fitoestrogeni esercitano attività antinfiammatoria.

I **semi di sesamo** sono ricchi di proteine di buona qualità con aminoacidi essenziali tra cui la metionina. Essi contengono antiossidanti, acidi oleici, omega-3, acido linoleico (omega-6), fitosteroli, fosforo, magnesio; rappresentano una ricca fonte di calcio e ferro. Inoltre sono costituiti da lignani fra cui la sesamina, precursore dell'enterolattone.

I **semi di zucca** hanno azione antinfiammatoria utile nella patologia prostatica benigna. Sono i semi con la migliore attività alcalinizzante ed i più ricchi di carboidrati.

I **semi di girasole** hanno un basso contenuto di grassi e un elevato contenuto di proteine e carboidrati. Sono ricchi di vitamina E, vitamine del gruppo B, acido folico con azione antianemica, magnesio, rame, selenio, triptofano (aminoacido precursore di serotonina e melatonina che migliorano il tono dell'umore ed il sonno). Hanno azione antiossidante, anticolesterolemica.

I **semi di chia** sono ricchi di proteine, acidi grassi omega-3, vitamine (C, A, E), fibre, sali minerali (ferro, calcio, magnesio). Hanno azione antiossidante, ricostituente e antianemica.

● **Olio extravergine di oliva (olio e.v.o.)**

L'olio extravergine di oliva, elemento peculiare della Dieta Mediterranea, è un olio vegetale ottenuto dalla prima spremitura delle olive con procedimenti esclusivamente meccanici, e quindi senza ricorso a processi o sostanze chimiche, in condizioni termiche ottimali. Vengono utilizzate solo olive appena raccolte e spremute senza aver subito nessun altro trattamento oltre al lavaggio, alla separazione da rametti e foglie, alla centrifugazione e alla filtrazione (Reg. CE 1513/01). Con tale sistema di produzione l'olio mantiene immutato il contenuto lipidico ed i "componenti minori" rappresentati da sostanze nutraceutiche antiossidanti. È questo un olio di qualità, ricco di grassi monoinsaturi, vit. E, polifenoli con attività antiossidante e antinfiammatoria. Presenta un'acidità libera (espressa in acido oleico) non superiore allo 0,8% di grammi di prodotto. Può essere impiegato come condimento e per la cottura degli alimenti ma, dato l'elevato apporto calorico del prodotto, è consigliabile non superare la dose giornaliera di 30 g (270 Kcal).

Composizione chimica

L'olio d'oliva è costituito da una parte saponificabile e da una frazione minore non saponificabile.

1-La **frazione saponificabile** (98% circa) è rappresentata per la quasi totalità da trigliceridi (esteri della glicerina con acidi grassi) composti da:

- a) *acidi grassi monoinsaturi* (in maggior misura da acido oleico) in una percentuale media del 75%;
- b) *acidi grassi saturi* (in prevalenza acido palmitico e stearico) in una percentuale media del 16%;
- c) *acidi grassi polinsaturi*, in prevalenza acido linoleico (omega-6) e limitate quantità di acido alfa-linolenico (omega-3) in una percentuale media del 9%. L'acido oleico (noto come omega-9) è un acido grasso monoinsaturo principale componente dell'olio di oliva. Esso interviene positivamente nei processi di biosintesi e sul metabolismo del colesterolo: mantiene bassi o riduce i livelli di colesterolo totale e i livelli di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità LDL (*Low Density Lipoprotein*), riduce i livelli di trigliceridi e l'acido arachidonico che ha azione pro-infiammatoria. Non interferisce invece sui livelli di HDL (*High Density Lipoprotein*) cioè sul "colesterolo buono" che impedisce l'accumulo

dei grassi nelle pareti delle arterie. L'acido oleico è quindi un potente antiossidante con azioni favorevoli sull'apparato cardiovascolare e antitumorali.

2-La **frazione non saponificabile**, pur essendo una componente minore, (1-2%) è costituita da sostanze nutraceutiche di notevole importanza che permettono di inserire l'olio di oliva fra gli alimenti funzionali che hanno un impatto positivo sulla salute dell'individuo. Fra i vari composti si riconoscono i polifenoli. Essi comprendono acidi fenolici, alcool e molecole con struttura complessa come flavonoidi, lignani, secoiridoidi. Fra questi ultimi il *tirosolo* e l'*idrossitirosolo* (è il più potente antiossidante dell'olio e.v.o.) e altri derivati costituiscono circa il 90% della componente fenolica dell'olio di oliva. Altri secoiridoidi di particolare interesse sono l'*oleocantale*, l'*oleuropeina*, l'*oleoaceina*. Oleocantale, responsabile della sensazione pungente al gusto dell'olio di oliva, è inibitore di mTor e delle ciclossigenasi COX-2 ed ha proprietà simili ad ibuprofene. Oleuropeina, presente nelle foglie e nei frutti dell'olivo, ha azione vasodilatatrice, ipotensiva e di prevenzione delle malattie metaboliche legate all'invecchiamento. L'oleoaceina si ritiene che abbia un ruolo nella prevenzione delle malattie cardiovascolari.

Fra i lignani sono inclusi il pinoresinolo e l'acetossi-pinoresinolo.

Altri composti presenti sono il cicloartanolo, l'acido cumarico, la quercetina, carotenoidi (precursori della vitamina A), tocoferoli (il 90-95% dei quali è rappresentato da alfa-tocoferolo e tocotrienoli, precursori della vitamina E), catechine, alcoli triterpenici. Tutte queste sostanze hanno notevole importanza per la loro azione antiossidante.

Fra le sostanze attive risulta anche lo *squalene* che è un idrocarburo triterpenico così denominato perché isolato nel grasso del fegato degli squali. Pur essendo un composto minore dell'olio di oliva è presente in concentrazioni superiori rispetto a tutti gli altri oli e svolge un'azione protettiva antiossidante. Inoltre, nell'intestino, dà luogo alla formazione di beta-sitosterolo. Nell'olio di oliva è presente un'alta concentrazione di *fitosteroli* (campesterolo, stigmasterolo, beta-sitosterolo). La frazione sterolica è in grado di ridurre il livello di colesterolo nel sangue inibendo il suo assorbimento intestinale; inoltre svolge azione antinfiammatoria, antiossidante e antibatterica.

Attività dell'olio extravergine di oliva

-Attività favorevole sull'apparato gastroenterico ed epatobiliare (riduce la secrezione di acido cloridrico, è attivo contro *Helicobacter pylori*,

è un blando lassativo, favorisce il deflusso della bile e previene la formazione di calcoli biliari);

- attività ipotensiva, antiarteriosclerotica, antitrombotica;
- attività antidislipidemica, ipocolesterolemizzante, antidiabetica;
- attività di riduzione dell'attivazione post prandiale del fattore NF-kB;
- attività antiossidante, antinfiammatoria (riduce IL-6 e la PCR ad alta sensibilità);
- riduce gli eicosanoidi infiammatori derivati dall'acido arachidonico come il trombossano B₂ e la 6-cheto-prostaglandina F_{1a};
- protegge dalla demineralizzazione ossea (osteopenia, osteoporosi) incrementando le concentrazioni sieriche di osteocalcina e di P1NP (*Procollagen type 1N-terminal Propeptide*) (Fernandez-Real et al., 2012);
- attività chelante di metalli (mercurio, piombo) con riduzione del loro assorbimento;
- attività antitumorale da attribuire all'acido oleico, allo squalene e allo oleocantale.

Le attività dell'olio e.v.o. si potenziano quando è associato ad erbe aromatiche e spezie. In conclusione il consumo di olio extravergine di oliva con i suoi composti fenolici ha azioni favorevoli nelle malattie infiammatorie, cardiovascolari e tumorali della terza età e riduce il rischio di mortalità cardiovascolare e di ictus (Fitò et al., 2008; Samieri et al., 2011).

● Erbe aromatiche

Sono un componente della dieta mediterranea caratterizzate dalla ricchezza in vitamine e sali minerali con attività antinfiammatoria e antiossidante. Le più conosciute sono: alloro, aneto, basilico, maggiorana, origano, prezzemolo, rosmarino, rucola, salvia, timo. Il prezzemolo, la rucola, l'origano sono ricchi di vit. C. Un cucchiaino di basilico o di maggiorana secchi apportano una buona quantità di calcio, pari a quella contenuta in un bicchiere di latte; anche origano e rosmarino ne sono ricchi. Un cucchiaino di timo secco apporta una dose di ferro di 6 mg. Betacarotene si ritrova in elevata quantità nel prezzemolo. Una miscela di aromi (alloro, basilico, origano, prezzemolo, rosmarino, timo) e spezie (cannella, Curcuma longa, coriandolo, cumino, pepe nero, peperoncino, zenzero) aggiunta ad un pasto ricco di grassi saturi e carboidrati somministrata alla dose di 6 g due volte al giorno è in grado di ridurre i markers dell'infiammazione (IL-1β, IL-6, IL-8) in soggetti sovrappeso/obesi (Oh et al., 2020).

● Spezie

Curcuma longa, cannella, cardamomo, chiodi di garofano, coriandolo, cumino, finocchio (semi), foglie di curry, zenzero (Ginger), pepe nero, pimento, peperoncino, senape e zafferano hanno attività antinfiammatoria e antiossidante. La Curcuma longa, ricca di curcuminoidi, esercita attività antinfiammatoria attraverso la modulazione del fattore di trascrizione NF-kB, l'inibizione di citochine infiammatorie (IL-1, IL-6, TNF-alfa), l'inibizione delle ciclossigenasi COX-2 e attività antiossidante per attivazione del fattore di trascrizione Nrf2. Curcumin ed i suoi metaboliti sono in grado di influenzare positivamente il microbiota favorendo l'assorbimento e l'attività del composto (*Scazzocchio et al., 2020*).

● Limone

È un vero e proprio medicamento. Esso ha un elevato contenuto di acido citrico e di vitamina C, che ha grande importanza nei processi ossidoriduttivi dell'organismo. La vitamina C inoltre favorisce l'assorbimento intestinale del ferro e inibisce la formazione di nitrosammine cancerogene dai nitriti e nitrati contenuti nella carne trattata (salumi). Il limone è molto ricco di esperidina (frutto non maturo) e di erodictiolo (frutto maturo); nel succo si ritrova il monoterpene limonene da cui deriva il caratteristico odore del limone. Al limonene sono attribuite azioni antitumorali. Dalla buccia e dal succo di limone sono state isolate cumarine con azioni antiossidanti. Il succo di limone incrementa l'eliminazione di citrati con le urine, innalza il pH urinario riducendo, in tal modo, il rischio di nefrolitiasi uratica. Il suo consumo è utile al mattino a digiuno, spremuto in acqua tiepida, per contrastare l'acidità, dopo un pasto serale ricco di carne. Assunto in acqua calda favorisce le funzioni intestinali stimolando la peristalsi, mentre in acqua fredda provoca stipsi. Inoltre può essere utilizzato ai pasti come condimento.

● Ortaggi da bulbo

Aglio e cipolla sono ortaggi utilizzati da sempre come condimento nell'alimentazione mediterranea. Se consumati con cibi ad alto indice glicemico riducono i picchi di insulina.

L' **aglio** ha attività antidislipidemiche (ipocolesterolemizzante e di riduzione dei trigliceridi), antiaggregante piastrinica, fibrinolitica, antipertensiva per vasodilatazione periferica e azione diuretica. Ha dimostrato anche attività immunostimolanti, antibatteriche, antiossidanti e antitumorali. Molte delle azioni dell'aglio sono attribuite

al contenuto in allicina ed ai composti solforati.

La **cipolla** è un ortaggio molto ricco di acqua ma con pochi principi nutrizionali fra cui: potassio, zolfo, vit. A, E, C e acido malico. È ricca di flavonoli quali quercetina, camferolo, antocianine con attività antiossidante (la cipolla rossa è la più ricca). Sono presenti inoltre composti, solforati, come nell'aglio in grado di indurre il fattore Nrf2. Ha attività antimicrobica, riduce il fibrinogeno plasmatico e rallenta l'emocoagulazione, ha attività ipolipemizzante e ipoglicemizzante, effetti antipertensivi, vasodilatanti. Ha inoltre azione coleretica e colagoga. Se consumata cruda aumenta l'acidità del succo gastrico. I glucosidi solforati presenti nella cipolla e nell'aglio lasciano il caratteristico odore dell'alito e della pelle, per lungo tempo, perchè vengono eliminati attraverso i polmoni, la cute, il sudore, le urine.

● Sale

Il congelamento e la surgelazione degli alimenti ha relegato il sale ad un uso prevalentemente culinario; infatti è impiegato per la cottura degli alimenti ma anche per renderli più saporiti. Ancor oggi tuttavia la salatura è utilizzata per la conservazione di alcuni alimenti (carne, pesce) ed è presente in cibi quali il prosciutto, il salmone affumicato, la carne in scatola, etc. Si ritrova anche come sale nascosto nei prodotti confezionati fra cui i dolci che vengono addizionati con sale per esaltare il sapore dello zucchero. Il sale è composto da sodio e cloro. Esso è presente in quasi tutti gli alimenti, sia di origine vegetale che animale, perciò deve essere utilizzato con parsimonia nell'uso quotidiano e ridotto drasticamente in caso di ipertensione arteriosa, patologia cardiovascolare e calcolosi urinaria. Un eccesso di sale ha azioni sfavorevoli sull'apparato cardiovascolare (ipertensione arteriosa), sui reni (calcolosi urinaria da aumentata eliminazione di calcio con le urine), ha azione cancerogena favorendo la sintesi di nitrosamine, la gastrite atrofica e la colonizzazione della mucosa gastrica da parte dell'*Helicobacter pylori* che causa il cancro gastrico. La quantità ideale di sale consigliata è di 3 g al giorno (ogni grammo contiene circa 0,4 g di sodio). In sostituzione possono essere impiegati aromi e spezie, sia per insaporire gli alimenti che per migliorare la digestione, o anche il sale iodato per prevenire la carenza di iodio, frequente nel nostro Paese, e la possibilità di sviluppare il gozzo tiroideo. Si può ricorrere anche al sale marino integrale aggiungendone una piccola quantità all'acqua quando è in ebollizione o al sale rosa dell'Himalaia che è più ricco in ferro.

Sali minerali

I sali minerali sono un gruppo di nutrienti fondamentali per l'organismo. Possono avere **funzione plastica** facendo parte della composizione dei tessuti (calcio, fosforo, magnesio), partecipare alla **regolazione dei processi metabolici** (calcio, ferro, cromo, cobalto) e alla **produzione di energia** (fosforo, magnesio, iodio, manganese). In base alla necessità dell'apporto quotidiano e alla quantità presente nell'organismo vengono distinti in **macroelementi** (*calcio, cloro, fosforo, magnesio, potassio, sodio*) e **oligoelementi** (*ferro, iodio, fluoro, zinco, rame, selenio, manganese, nichel, cobalto, cromo*). Un regime alimentare variato ed equilibrato permette di assumere le dosi raccomandate di questi nutrienti. Alcuni di essi partecipano alle attività del sistema immunitario e alle risposte infiammatorie:

-**magnesio**: un deficit di questo elemento è causa di una risposta infiammatoria di basso grado che determina l'attivazione di leucociti e macrofagi, rilascio di citochine infiammatorie e proteine della fase acuta, ma anche un' aumentata produzione di radicali liberi. Inoltre rappresenta un fattore di rischio di malattie cardiovascolari, ipertensione e diabete (Nielsen, 2018). L'apporto di Mg riduce la PCR ed ha effetti benefici nelle malattie croniche (Dibaba et al., 2014).

-**selenio**: gli effetti biologici di questo oligoelemento sono esercitati primariamente mediante la sua presenza nelle selenioproteine che sono coinvolte nell'attivazione, proliferazione e differenziazione di cellule che partecipano alle risposte dell'immunità innata e adattativa. Selenioproteine partecipano anche alla immunoregolazione e alla prevenzione di risposte eccessive che sono causa di reazioni autoimmuni e di infiammazione cronica (Huang et al., 2012).

-**zinco**: è un micronutriente essenziale in grado di modulare le risposte immunitarie ed esercitare attività antinfiammatoria e antiossidante per incremento delle proteine e degli enzimi antiossidanti. È in grado di ridurre l'attivazione di NF-kB, TNF-alfa e IL-1 beta mentre il deficit di questo elemento, che può realizzarsi in corso di infezioni, determina un incremento del sovracitato fattore di trascrizione (Jarosz et al., 2017). Il deficit cronico di zinco incrementa la produzione di citochine infiammatorie ed influenza l'evoluzione di numerose malattie infiammatorie inclusa l'artrite reumatoide (Bonaventura et al., 2015).

-**ferro**: questo oligoelemento modula l'attività biologica della 5-lipossigenasi (5-LOX) e per questo, esercita un ruolo nell' attivazione 39

infiammatoria incontrollata dei macrofagi e nella sintesi di interleuchina-6 che ha rilevanza in patologie infiammatorie croniche, degenerative e tumorali. Questa recente scoperta, dovuta a ricercatori dell'Università di Teramo in collaborazione con il Campus Biomedico di Roma, mette in guardia dai rischi derivanti dall'attivazione dell'infiammazione da eccesso di ferro nella dieta (Dufrusine et al., 2019).

SALI MINERALI		
Elemento	Funzioni	Contenuto negli alimenti e dosi raccomandate
Ferro	è il componente fondamentale dell' emoglobina dei GR e della mioglobina muscolare (<i>ferro eme</i>). Il ciclo dei GR è di circa 120 giorni dopo i quali vengono distrutti e fagocitati dai macrofagi (milza, fegato, midollo osseo). La liberazione dell'eme contenente il ferro avviene ad opera dell'eme-ossigenasi nel citosol dei macrofagi. Il ferro viene quindi conservato nella ferritina o esportato dalla ferroportina per il suo riutilizzo. Una componente minore si ritrova come <i>ferro di deposito legato alla ferritina</i>, o come <i>ferro circolante legato alla transferrina</i>, ad enzimi e citocromi. La saturazione transferrinica è elevata in caso di sovraccarico di ferro che è presente nel plasma come ferro non legato alla transferrina. Il ferro partecipa a meccanismi biologici fra cui il trasporto di ossigeno, la sintesi del DNA, la generazione di ATP ed all'attività degli enzimi della respirazione (citocromossidasi, catalasi, perossidasi). Il ferro è potenzialmente tossico per le sue capacità di generare specie reattive dello ossigeno (ROS).	Carne rossa, frattaglie (fegato), carne bianca (tacchino) ma anche legumi (fagioli, piselli, lenticchie), cereali integrali, frutta secca, vegetali a foglia verde (spinaci), erbe aromatiche (timo). La dieta di un adulto fornisce circa 10-20 mg di ferro al giorno dei quali solo 1-2 mg sono assorbiti. Il ferro della dieta può essere legato o no ad una molecola di eme. Il <i>ferro inorganico non legato ad eme</i> viene assorbito a livello duodenale. Esso è il ferro legato a proteine di deposito come la ferritina e l'emosiderina nelle quali si ritrova come ione ferrico. Il <i>ferro legato ad eme (ferro legato all'emoglobina o alla mioglobina nelle quali si ritrova allo stato ferroso)</i> è assorbito in misura molto maggiore rispetto al ferro inorganico e nel citosol viene degradato dall'enzima eme-ossigenasi, liberando lo ione. La gran parte del ferro arriva al midollo osseo dove viene utilizzato dagli eritroblasti per la sintesi dell'emoglobina. Il rimanente partecipa ad altri processi metabolici (respirazione, sintesi del DNA). L' assorbimento del ferro a provenienza vegetale viene migliorato aggiungendo il succo di limone (vit C) come condimento.
Magnesio	è presente nel tessuto osseo come fosfato e nei liquidi intra ed extracellulari. Partecipa all'attività di molti enzimi nel metabolismo dei macronutrienti e all'attività neuromuscolare.	I vegetali sono ricchi di magnesio perché è parte integrante della clorofilla (verdure a foglia verde: bietole, spinaci, carciofi), ma anche frutta secca, latte di mandorle, legumi, cereali integrali, cioccolato fondente, frutta (banane), caffè. La dose raccomandata è di 300 mg al giorno.
Selenio	è un componente di metalloproteine con attività enzimatiche antiossidanti (glutatio- neperossidasi, superossidodismutasi). Ha importanza per il metabolismo degli ormoni tiroidei, la salute cardiovascolare, la prevenzione di malattie neurodegenerative, le risposte del sistema immunitario (neutrofili, macrofagi, cellule NK, linfociti T e B).	Carne rossa, latticini, pesce, cereali integrali sono buone fonti di selenio. La quantità di selenio presente negli alimenti di tipo vegetale dipende dalle caratteristiche del terreno di coltivazione. La forma con cui viene prevalentemente assorbito è rappresentata da seleniometionina. La dose raccomandata è di 55 microgrammi al giorno.
Zinco	è un componente dei complessi enzimatici coinvolti nelle attività metaboliche. Attiva proteine ed enzimi antiossidanti e regola vie di segnale cellulare. Ha importanza per la linfopoiesi e le difese immunitarie. Partecipa all'omeostasi ormonale (ormoni tiroidei, sessuali, insulina, timo), alla spermiogenesi, alle attività sensoriali, alla riparazione tissutale, alla salute degli annessi cutanei (unghie, capelli), alla memoria e alle capacità intellettive.	Sono ricchi in zinco tutti gli alimenti di origine animale, le uova (tuorlo), i cereali, il lievito, le noci, il cioccolato. Il minerale ha effetti regolatori sull'insulinemia e allevia i sintomi dell'artrite reumatoide. L'organismo assorbe solo una quantità variabile tra il 20 ed il 30% del minerale presente nell'alimento. I soggetti che consumano cereali e vegetali ricchi di fitati possono avere un deficit di zinco. La dose raccomandata è di 10-15 mg al giorno.

SALI MINERALI		
Elemento	Funzioni	Contenuto negli alimenti e dosi raccomandate
Calcio	è il minerale maggiormente presente nell'organismo (ossa, denti). Partecipa alla trasmissione degli impulsi nervosi, alla contrazione muscolare, alla regolazione della pressione arteriosa, alla regolazione dell'equilibrio acido-base, alla secrezione ormonale, alla coagulazione del sangue.	Sono ricchi di calcio il latte e i suoi derivati. Fonti alternative sono rappresentate da: verdure a foglia verde, legumi secchi, frutta secca e semi oleosi (semi di sesamo), erbe aromatiche (basilico, maggiorana, origano, rosmarino). Anche l'acqua (Uliveto, Ferrarelle, Sangemini) è un' idonea fonte di calcio. La dose raccomandata è di 1 g al giorno.
Cloro	ha un ruolo fondamentale nel controllo del pH ematico. È coinvolto nella contrazione muscolare, nella regolazione del bilancio idroelettrolitico e della pressione osmotica. È un costituente del succo gastrico.	La principale fonte alimentare è costituita dal comune sale da cucina (cloruro di sodio) che può essere aggiunto agli alimenti o che è naturalmente contenuto in essi (alimenti conservati).
Fosforo	è un costituente del tessuto osseo e dei denti. Partecipa alla formazione di ATP e all'equilibrio dei sistemi tampone del sangue. È un costituente strutturale delle cellule sotto forma di fosfolipidi di membrana e degli acidi nucleici.	Ne sono ricchi latte e derivati, carne e uova, ma anche cereali e legumi. Negli alimenti di origine vegetale è spesso legato ai fitati e quindi è meno disponibile ma la disponibilità aumenta con l'ammollo. La dose raccomandata è di 800 mg al giorno.
Fluoro	è presente nelle ossa e nei denti.	Le fonti alimentari maggiori sono l'acqua e il tè.
Iodio	è presente solo in tracce nell'organismo. È un componente essenziale degli ormoni tiroidei e partecipa ad attività biologiche a livello del sistema immunitario.	Le fonti alimentari principali sono rappresentate dal pesce di mare, le alghe, il sale iodato. Altre fonti sono: il latte, le uova e la carne. La dose raccomandata è di 150 microgrammi.
Potassio	importante nella trasmissione degli impulsi nervosi, per la contrattilità muscolare (muscoli scheletrici e miocardio), per la regolazione dell'equilibrio acido-base e della pressione arteriosa. Un suo squilibrio può causare ritenzione idrica.	Sono ricchi di potassio: frutta (albicocche secche e fresche, prugne, banane, kiwi), patate, verdure a foglia verde, legumi (fagioli), frutta secca. La dose raccomandata è di 3 g al giorno
Sodio	è uno dei minerali più rappresentati nell'organismo (sangue, liquidi extracellulari, tessuto osseo, connettivale, muscolare e cartilagineo). Il sodio presente nelle ossa costituisce una riserva a cui l'organismo può attingere per la regolazione del pH del sangue. Regola i liquidi corporei, la pressione arteriosa, la trasmissione dell'impulso nervoso, l'attività muscolare.	È naturalmente presente negli alimenti di origine animale (carni, insaccati, latte, formaggi, pesce, alimenti conservati). Una quantità maggiore si trova nei molluschi come le cozze e le ostriche. Le fonti principali nella alimentazione sono il sale da cucina e i cibi conservati. Il fabbisogno giornaliero è compreso fra 0,6 e 3,5 g al giorno. Un consumo eccessivo contribuisce alla ipertensione arteriosa.
Nichel	agisce come cofattore di molti enzimi per il metabolismo del glucosio e dei lipidi. Partecipa al mantenimento dell'integrità cellulare e alla stabilità degli acidi nucleici.	Può essere un costituente biologico di cibi vegetali, cacao, cioccolato, crostacei, molluschi ma anche un contaminante dei grassi, oli idrogenati, cibi lavorati industrialmente e di alimenti ortofrutticoli coltivati su terreni inquinati. Soggetti allergici al nichel devono sottoporsi ad una dieta molto restrittiva.
Cobalto	è parte integrante della vit. B12, cofattore di reazioni enzimatiche legate al metabolismo dei grassi e dei carboidrati e alla conversione dei folati in forma attiva.	Si ritrova soprattutto nel fegato e nei frutti di mare.
Rame	ha rilevanza nella catena respiratoria mitocondriale.	Si ritrova nella frutta secca, frutti di mare, frattaglie
Cromo	potenzia l'attività dell'insulina. È coinvolto nel metabolismo dei carboidrati e dei grassi.	È presente in molti alimenti spesso solo in tracce.

Cioccolato amaro - Cacao in polvere

Il cioccolato, il “*cibo degli dei*” del popolo azteco, ha da sempre esercitato un grande interesse sul piano alimentare. La fava di cacao è ricca di componenti quali: grassi, steroli, vitamine (in prevalenza vit. B), fibre, minerali fra cui il magnesio, teofillina, teobromina, caffeina, peptidi, polifenoli (flavanoli) ed una quota di proantocianidine. Contiene triptofano che stimola la produzione di serotonina ed endorfine con effetti antidepressivi. Anche la teobromina stimola la secrezione di serotonina.

Nel cioccolato fondente è presente anandamide; questa sostanza interagisce con i recettori dei cannabinoidi presenti nel cervello con effetti sul tono dell'umore e sulle funzioni cognitive, quali apprendimento e memoria.

Un terzo dei lipidi del cacao è costituito da acidi grassi saturi rappresentati dall'acido stearico (acido grasso saturo a catena lunga) che tuttavia nell'organismo viene rapidamente desaturato ad acido oleico e quindi pare non abbia rilevanza sul profilo lipidico e sul colesterolo LDL.

Il cioccolato amaro (almeno il 70% di cacao) presenta un buon contenuto di flavanoli che sono in grado di proteggere l'elasticità e la funzione endoteliale dei vasi sanguigni e regolarizzare il flusso ematico.

Un'associazione protettiva dal rischio di malattia coronarica e di ictus si verifica con il consumo di circa 20 g quotidiani del prodotto. Il cioccolato fondente con elevata percentuale di cacao presenta un basso indice glicemico. Tenuto conto dell'apporto energetico del prodotto, per ridurre i livelli di infiammazione è indicato un consumo di 20 g di cioccolato amaro due-tre volte alla settimana inserito in un regime alimentare variato ed equilibrato.

● Vino Rosso

Numerosi studi dimostrano che individui che consumano quotidianamente basse dosi di vino rosso presentano una mortalità da malattie cardiovascolari più bassa rispetto a soggetti astemi o a forti bevitori. Ciò è dovuto alla ricchezza di polifenoli ed in particolare al resveratrolo e all'attività antiaggregante legata a piccole dosi di etanolo. In un bicchiere di vino (125 ml) è contenuta un'unità alcolica di etanolo che corrisponde a 12 g del composto. È consigliabile non superare due unità alcoliche al giorno per gli uomini ed un'unità alcolica per le donne ed i soggetti anziani. Per tali quantità aumenta il tasso di colesterolo HDL, si riduce LDL e il rischio di formare placche ateromatose. La forbice del consumo di alcol <salutare> è tuttavia più stretta di quanto si possa pensare. A dosi più elevate l'effetto benefico scompare completamente ed aumenta il rischio di tossicità e di morte prematura. L'alcol è inoltre una sostanza cancerogena -classificata nel gruppo I dalla IARC (*International Agency for Research on Cancer*)- il cui abuso è responsabile di tumori (bocca, laringe, esofago,colon, fegato, seno, altri) dovuti in parte alla formazione di acetaldeide durante il suo metabolismo.

● Tè verde

Il tè si ricava dai germogli e dalle foglie della pianta *Camellia sinensis*. A seconda della tecnica di lavorazione si distinguono il tè bianco, verde, oolong e nero. L'infuso delle foglie in acqua bollente determina la estrazione di polifenoli flavonoidi (catechine), caffeina (una tazza di tè da 200 ml contiene circa 30-44 mg del composto), minerali. La maggiore concentrazione di catechine ed in particolare di epigallo-catechina-gallato (EGCG) si ha nel tè verde e nel tè bianco. Una minor quantità è presente nel tè nero anche nella più nota varietà Darjeeling. La liberazione di catechine richiede una infusione prolungata di almeno 10 minuti ("rito del tè" dei Paesi asiatici). EGCG è un potente antiossidante con azioni antitumorali. Inibisce l'attivazione del fattore di trascrizione NF-κB, le ciclossigenasi COX-2, le lipossigenasi 5-LOX, la via di segnale PI3K/Akt-mTOR, IGF-1(*Insulin-like Growth Factor-1*), VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), il recettore tirosinochinasi, le proteine antiapoptotiche (Bcl-2) con inibizione della crescita neoplastica. Il consumo di 2-3 tazze di tè verde al giorno migliora il profilo lipidico, ha effetti protettivi cardio-vascolari e cerebrali ed è associato a riduzione

della mortalità per tutte le cause e per tumori. Varietà giapponesi di tè (*Gyokuro*, *Sencha*, *Matcha*) sono ricche di catechine; il tè *Bancha* ha poca teina, il *Kukicha* (in rametti) non contiene teina.

● Caffè

Il caffè è prodotto dalla torrefazione dei chicchi estratti dal frutto. Oggi la tostatura è un processo industriale in grado di conferire alla bevanda aroma, gusto e colore. Il caffè è una fonte di molteplici composti bioattivi e polifenoli fra cui l'acido clorogenico che deriva dalla combinazione dell'acido caffeico con l'acido quinic. L'acido clorogenico esercita attività modulatrice del fattore di trascrizione NF-kB e inibizione della via di segnale mTORC2. Un moderato consumo di caffè sembra associato ad una riduzione del rischio di malattie croniche cardiovascolari, metaboliche e oncologiche (colon). Da uno studio di Hang et al. (2019) risulta che i marcatori della infiammazione (IL-6, PCR) sono più bassi nel sangue dei consumatori abituali di caffè. Si hanno inoltre livelli più bassi di C-peptide, leptina, estrogeni e valori più elevati di adiponectina e testosterone. In una tazzina di caffè casalingo si ritrovano da 80 a 120 mg di caffeina. Nel caffè all'americana la quantità varia da 95 a 125 mg. Nel caffè decaffeinato sono presenti solo 2-3 mg di caffeina. Il consumo di 300 mg di caffeina al giorno (3-4 tazzine di espresso) possono esser utili per l'organismo in assenza di patologia cardiaca. La caffeina (metilxantina) migliora la concentrazione e l'attività cerebrale per stimolazione del sistema nervoso centrale, aumenta la frequenza e la gittata cardiaca, è un broncodilatatore. In alcuni soggetti può provocare insonnia o, al contrario, favorire il sonno. Stimola la produzione della saliva, la secrezione acida da parte dello stomaco, attiva la produzione di bile, la contrazione della cistifellea e migliora la peristalsi intestinale. Inoltre riduce l'assorbimento degli zuccheri a livello intestinale e incrementa la termogenesi favorendo la trasformazione dei grassi in energia e combattendo il sovrappeso. A livello dell'apparato urinario aumenta la diuresi e la frequenza minzionale effetti da tenere presenti nei pazienti con patologia vescico-prostatica. Un eccessivo consumo della bevanda ha effetti avversi dovuti a stimolazione delle ghiandole surrenali ed alla produzione di cortisolo e adrenalina con possibile aumento dei valori pressori da tener presente nei soggetti ipertesi. Inoltre può determinare aumento della produzione di insulina e insulinoresistenza.

Pasti	La giornata alimentare
COLAZIONE (abbondante)	A digiuno: un limone spremuto in acqua tiepida favorisce le funzioni intestinali e contrasta l'acidità dovuta ad un pasto serale ricco di carne. ● 1a Scelta: caffè, latte scremato bio 1 bicchiere, oppure bevanda vegetale (avena, cocco, mandorla, riso, soia) senza zuccheri aggiunti, oppure tè verde frutti di bosco o un frutto di stagione fette biscottate integrali, o una fetta di pane integrale (50 g) con un velo di marmellata, o miele (1 cucchiaino) che è composto da una miscela di fruttosio e glucosio ● 2a Scelta: yogurt bianco magro (125 ml) con cereali integrali senza zuccheri aggiunti 50 g (leggere le etichette dei prodotti), frutta secca: noci (tre), mandorle, pistacchi, nocciole e/o semi oleosi non tostati: semi di lino biologici macinati (1-2 cucchiaini da minestra), sesamo, zucca, chia, girasole, frutta fresca di stagione ● 3a Scelta: ..1 omelette anche di soli albumi o 1 uovo alla coque due volte a settimana ..ricotta di pecora 60 g, semi oleosi 1 cucchiaino ..prosciutto crudo dolce (2 fette) una, due volte a settimana ..pane integrale 1 fetta (50 g) ..frutta fresca di stagione 1 frutto o frutti di bosco
SPUNTINO	● 1 frutto fresco di stagione (se non consumato a colazione) e/o una manciata di frutta secca, una barretta di cereali integrali
PRANZO (ricco)	Verdure crude o cotte (ogni giorno). ● 1a scelta: pasta integrale o cereali integrali in chicchi, o riso integrale con pesce o sugo di carne (piatto unico) 3 volte a settimana ● 2a scelta: carne bianca o 1 uovo bio (tipo 0) alla coque due volte a settimana ● 3a scelta: legumi (zuppa di legumi, insalatona di cereali e legumi) 2 volte a settimana Dessert: dolce casalingo, gelato artigianale o sorbetto alla frutta 1 volta a settimana
SPUNTINO	● Tè verde o infuso di erbe (in inverno), un frutto fresco di stagione o un estratto di frutta fresca (in estate), frutta secca <i>Avvertenze: l'estratto rimuove una grande quantità di fibre ed è più ricco di zucchero.</i>
CENA (leggera)	Verdure crude o cotte: passato o vellutata di verdure, insalatona in estate. ● 1a scelta: pesce (preferibilmente di piccola taglia) 2-3 volte a settimana ● 2a scelta: legumi (zuppa o insalatona di cereali e legumi) 2 volte a settimana ● 3a scelta: prosciutto crudo dolce o bresaola 1 volta a settimana ● 4a scelta: formaggio fresco o ricotta di pecora/capra 1 volta a settimana pane integrale: 1 fetta (come alternativa una porzione di patate) pizza 1 volta a settimana Dessert: cioccolato amaro (20 g) due-tre volte a settimana
Condimenti e Bevande	○ Condimenti: olio e.v.o., limone, aglio, cipolla, aromi, spezie (Curcuma, etc.) ○ Bere 1 litro e 1/2 di acqua debolmente alcalina lontano dai pasti 1 bicchiere (125 ml) di vino rosso a bassa gradazione al di durante o a fine pasto
Consigli	Concentrare i pasti in un numero ridotto di ore e con un intervallo di 2 ore e 1/2 fra i pasti. Scegliere alimenti biologici e abituarsi a sapori più amari, cuocere a basse temperature privilegiando la cottura a vapore e la bollitura.

La Stipsi

La stipsi è una condizione che è causa di infiammazione cronica di basso grado. Se si esclude la stipsi secondaria a cause patologiche, la regolarità intestinale si può ottenere consumando alimenti ricchi di fibre e non irritanti l'intestino, camminando 30 minuti al giorno e consumando i pasti ad orari regolari.

LE ABITUDINI CORRETTE

limone: spremere un limone in acqua tiepida al mattino a digiuno;

idratazione: bere 1,5- 2 litri di acqua naturale durante le ore del giorno e 2 bicchieri prima di pranzo;

riso integrale a cena cotto per circa un'ora e condito con verdure (carciofi, zucchine);

prugne secche o cotte: sono ricche di fibre idrosolubili e insolubili e contengono sorbitolo (è uno zucchero che richiama acqua ed è un buon lassativo osmotico);

kiwi e banane mature, **pere e mele** (cotte in poca acqua con il Kuzu): la pectina delle mele accelera la digestione e il transito intestinale, le pere contengono sorbitolo e fibre;

verdure cotte: cipolle, cardi, carciofi, radicchio, cicoria, crocifere, zucchine, carote;

legumi (piselli, lenticchie, fagioli): è sufficiente una tazza di fagioli per coprire fino all'80 % del fabbisogno quotidiano di fibra, solubile e insolubile;

semi oleosi: semi di lino e semi di chia sono ricchi di fibra insolubile e richiamano molta acqua per cui aumentano la massa fecale e la morbidezza delle feci. Per i semi di lino: si possono macinare 2 cucchiaini da cucina in yogurt o verdure. In alternativa immergere un cucchiaino di semi in un bicchiere di acqua minerale naturale a sera e coprirlo con un piattino. Al mattino seguente, a digiuno, bere il liquido che avrà assorbito le mucillagini dei semi. Con la stessa modalità di preparazione è possibile utilizzare i **semi di Psillio**, ricchi di fibre e mucillagini lenitive, che sono utili sia nella stipsi che nella diarrea. La dose è di 5-10 g di semi con molta acqua lontano dai pasti;

manna (ottenuta dalla corteccia del frassino): 15-30 g al giorno al mattino in una tazza di latte, tè, o caffè stimolano l'emissione delle feci e sono utili come sostituto degli zuccheri raffinati. Non essendo assorbita non interferisce con la glicemia;

malva: l'infuso di questa erba ricca di mucillagini è utile quando è presente una componente infiammatoria;

magnesio: aiuta la regolarità intestinale per la sua capacità igroscopica che attira acqua nell'intestino e fluidifica le feci. Inoltre stimola la produzione di bile e la peristalsi intestinale.

LE ABITUDINI SCORRETTE

irregolarità dei pasti (frequenza e orari), **sedentarietà**;

consumo di cibi confezionati spesso ricchi di sale, elemento che riduce la quantità di acqua disponibile ed è responsabile di feci di consistenza dura difficili da espellere;

eccesso di carni, insaccati, cereali raffinati (pane, pasta, riso bianco) sono poveri di fibre e quindi fanno meno «massa», costringendo il colon a contrazioni più energiche per evacuare;

latticini contengono caseina che è una proteina che favorisce la formazione di gas e rallenta il transito intestinale;

fritti sono ricchi di grassi che rallentano la digestione e il transito intestinale;

alcol e superalcolici.

La restrizione calorica (25-30% di calorie in meno nella dieta), quando il regime alimentare comprende tutti i nutrienti essenziali, è in grado di prolungare l'esistenza, ridurre l'incidenza di malattie croniche della terza età e del cancro in animali da esperimento (*Colman et al., 2009*). Anche nell'uomo la restrizione calorica può apportare effetti salutari riducendo lo stato infiammatorio, la glicemia, i livelli di insulina, gli ormoni sessuali, le citochine infiammatorie, lo stress ossidativo e aumentando l'adiponectina e gli enzimi detossificanti. Anche se il digiuno, quando non è eccessivo, può allungare la vita sembra impossibile per l'uomo ridurre le calorie totali oltre il 12%. È quindi necessario ricorrere a soluzioni alternative quali il digiuno intermittente od anche la concentrazione dei pasti in poche ore (ad esempio 8-12 ore) alternando un lungo intervallo di digiuno. Durante il digiuno il metabolismo cambia in modo rapido e l'organismo anziché consumare i carboidrati utilizza i grassi come fonte energetica. Glicemia, insulina e fattori di crescita si mantengono bassi ed i mitocondri esercitano la loro attività con maggior efficienza, l'obesità tende a ridursi e aumenta nei tessuti la disponibilità di cellule staminali. Adeguando e concentrando i pasti si può ritardare l'invecchiamento e l'insorgenza di patologie della terza età (*Di Francesco et al., 2018*).

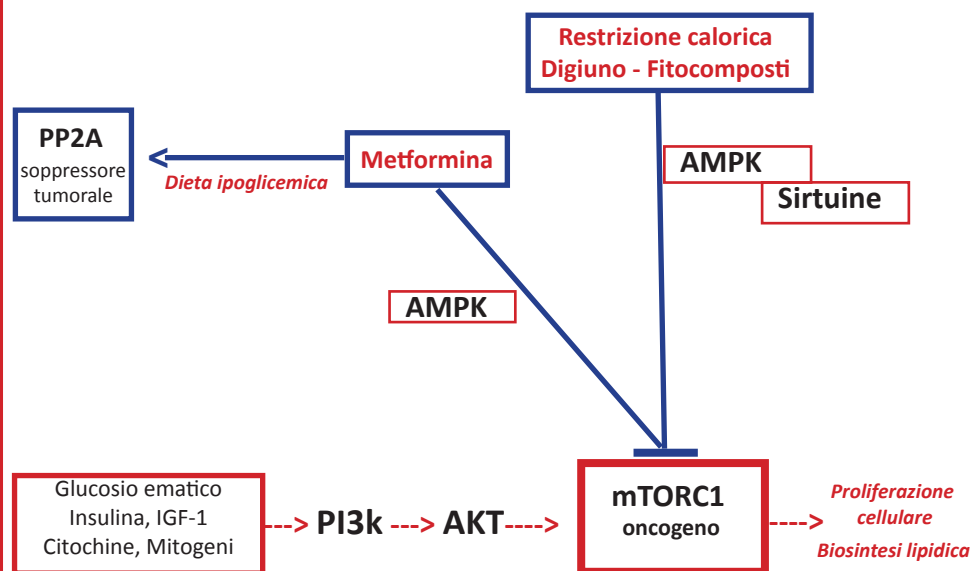
Da un punto di vista biologico la restrizione calorica e il digiuno sono in grado di attivare le Sirtuine ed in modo particolare SIRT1 (SIRT= *Silent Information Regulator*). Sono questi enzimi deacetilanti, cioè in grado di togliere gruppi acetili da vari substrati attivandoli o disattivandoli, e di regolare il metabolismo e l'attività energetica delle cellule in condizioni di ridotto apporto calorico; in tal modo contribuiscono alla sopravvivenza cellulare. Il digiuno inoltre è in grado di attivare la proteina AMPK (*Adenosine Monophosphate activated Protein Kinase*) che inibisce le ciclossigenasi COX-2 e la via di segnale PI3K/Akt/mTOR.

mTOR (*Mammalian Target of Rapamycin*) è uno dei principali oncogeni, iperespresso nei tumori, in grado di regolare la crescita, la proliferazione, la motilità, la sopravvivenza cellulare. Se alla restrizione calorica si associa un ridotto consumo di proteine animali, si riducono i livelli plasmatici di IGF-1 che, insieme all'insulina, attiva la sovraccitata via di segnale. PI3K-Akt-mTORC1 è in grado di promuovere la glicolisi aerobica (fonte energetica principale dei tumori) come alternativa alla respirazione mitocondriale.

La glicolisi aerobica determina la produzione di acido lattico che acidifica il microambiente tumorale e favorisce la diffusione delle cellule tumorali stimolando la produzione di VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) e l'angiogenesi.

È stato dimostrato che brevi periodi di digiuno (un paio di giorni alla settimana) riducono la glicemia, l'insulina, l'IGF-1 ematici, mTOR ed aumentano l'efficacia delle terapie oncologiche. Anche alcuni farmaci e fitocomposti sono in grado di mimare la restrizione calorica. Fra i farmaci risulta la metformina derivata dalla pianta *Galega officinalis* e impiegata da 50 anni per la terapia del diabete di tipo 2.

RESTRIZIONE CALORICA, DIGIUNO, DIETA IPOGLICEMICA E METFORMINA



- **AMPK** (Adenosine Monophosphate - activated Protein Kinase): proteina che inibisce le ciclossigenasi COX-2 e la via di segnale PI3K/Akt/mTOR.
- **mTOR** (Mammalian Target of Rapamycin): chinasi citoplasmatica che in associazione con altre proteine forma i complessi mTORC1 e mTORC2. È uno dei principali oncogeni che risulta iperespresso nei tumori. Regola la crescita, la proliferazione, la motilità, la sopravvivenza cellulare.
- **Sirtuine** sono enzimi deacetilanti deputati alla sopravvivenza cellulare in quanto regolano il metabolismo e l'attività energetica cellulare in condizioni di ridotto apporto calorico.

Da non molti anni è stato scoperto che soggetti diabetici in trattamento con metformina si ammalano meno di Parkinson e donne diabetiche si ammalano meno di cancro al seno. La metformina sta dimostrando risultati favorevoli anche nel cancro della prostata. Il farmaco riduce nel fegato la sintesi di glucosio dalle proteine alimentari e aumenta la sensibilità insulinica, ovvero facilita l'attività dell'ormone nel fare entrare il glucosio nelle cellule. In tal modo si riduce la produzione di insulina da parte del pancreas. Uno dei meccanismi con cui la metformina esercita la sua azione è l'attivazione del gene AMPK che inibisce l'espressione di mTOR. Anche alcuni fitocomposti quali il resveratrolo (vino rosso), la curcumina (*Curcuma longa*), l'epigallo-catechina-gallato (tè verde), la genisteina (soia), l'indolo-3-carbinolo (crucifere), la quercetina (cipolle) attivano AMPK ed inibiscono mTOR. Anche fisetina (flavonolo), contenuta in diversi tipi di frutta e verdura, è un potente attivatore delle sirtuine. Essa esercita azione protettiva del DNA e contrasta il sovrappeso e l'obesità attraverso la regolazione della via metabolica mTORC1; inoltre agisce in sinergia con il resveratrolo.

Da una ricerca sperimentale, condotta sia in vitro che in vivo, risulta che una dieta ipoglicemizzante associata alla somministrazione di metformina innesca una reazione che attiva la proteina PP2A (*Protein Fosfatasi 2A*) che si comporta come soppressore tumorale (*Elgendy et al., 2019*). Solo studi clinici controllati potranno valutare l'efficacia della combinazione dieta ipoglicemica+metformina come possibile presidio terapeutico. Secondo Zaidi et al. (*Prostate cancer and Prostatic Diseases, 2019*) la metformina può avere un ruolo nei protocolli di trattamento del CaP sia in monoterapia che in aggiunta alla deprivazione androgenica e alla chemioterapia. Sicuramente è in grado di contrastare gli effetti negativi associati alla sindrome metabolica, in particolare l'insulinoresistenza. Per migliorare la *compliance* del paziente e ridurre gli effetti collaterali gastro-intestinali legati al farmaco può essere utilizzata la formulazione a rilascio prolungato (metformina SR - *Slow Release*). Nei pazienti affetti da patologia tumorale la restrizione calorica può essere utilizzata nei giorni precedenti alla chemioterapia. Tale accorgimento sembra rendere le cellule tumorali più vulnerabili mentre le cellule sane, per sopravvivere, sono stimulate a ricorrere al risparmio energetico.

APPROFONDIMENTI

Acidi grassi

Gli acidi grassi sono formati da lunghe catene di atomi di carbonio a cui si legano idrogeno e ossigeno. Si distinguono in: acidi grassi *saturi*, *monoinsaturi* (acido oleico), *polinsaturi* (omega-6 e omega-3). I primi sono caratterizzati dall'assenza di doppi legami fra gli atomi di carbonio. I secondi hanno un unico doppio legame. Infine i grassi polinsaturi hanno più di un doppio legame. Se questi vengono idrogenati mediante procedimenti industriali si formano acidi grassi *idrogenati trans*.

● Acidi grassi saturi

Gli acidi grassi saturi sono per lo più di origine animale (carni rosse e derivati, latte intero e formaggi stagionati, tuorlo d'uovo), ma anche burro, margarina, strutto, lardo, olio di palma, olio di cocco, prodotti da forno industriali. Un loro consumo eccessivo può essere dannoso per la salute in quanto sono difficili da metabolizzare, sono causa di un aumento del colesterolo totale ed LDL e di una maggiore predisposizione all'arteriosclerosi ed a malattie cardiovascolari e tumorali. Sono infatti oggetto di una risposta infiammatoria che è dovuta in prevalenza all'attivazione del segnale TLR4 a livello dell'ipotalamo (*Milanski et al., 2009*). Per questo motivo le raccomandazioni internazionali suggeriscono di contenere l'apporto di grassi saturi con la dieta ad un 10% delle calorie giornaliere. Da una recente revisione della letteratura tuttavia risulta importante considerare più parametri fra cui: le caratteristiche specifiche dei diversi acidi grassi saturi, la complessità degli alimenti che li veicolano ed i loro effetti biologici.

Gli acidi grassi differiscono fra loro per numero di atomi di carbonio e si distinguono in: a) **acidi grassi a catena corta** (composti da 4-6 atomi di carbonio) come l'acido butirrico; b) **a catena media** (8-12 atomi di carbonio) come l'acido laurico; c) **a catena lunga** (14-20 atomi di carbonio) come gli acidi stearico e palmitico, quest'ultimo sintetizzato in buona parte a partire dai carboidrati e dalle proteine alimentari. Gli acidi grassi a catena corta derivano principalmente da alimenti quali latte e derivati e carni rosse, che tuttavia forniscono anche acidi grassi a catena media e lunga. Essi esercitano effetti favorevoli in quanto non necessitano di essere incorporati dalle lipoproteine, essendo idrosolubili. Acidi grassi a catena corta, quali l'acido butirrico, sono prodotti anche dal microbiota

intestinale, regolano l'attività delle cellule epiteliali del colon e esercitano attività antinfiammatoria sulle mucose. Gli acidi grassi a catena lunga al contrario aumentano il colesterolo LDL, escluso l'acido stearico, e sono pro-infiammatori. La ricerca attuale mette in luce come un consumo moderato di alcuni alimenti fra cui i derivati del latte (yogurt e formaggi), uova, carne rossa non trattata, possa far parte, entro certi limiti, di una corretta alimentazione in quanto costituiti da matrici complesse che contengono non solo differenti acidi grassi saturi, ma anche proteine, minerali, vitamine che formano la membrana dei globuli entro cui sono contenuti i grassi stessi. Da questo punto di vista è quindi utile rivedere il ruolo dei grassi saturi nel regime alimentare e l'apporto calorico complessivo (Ranza, 2020).

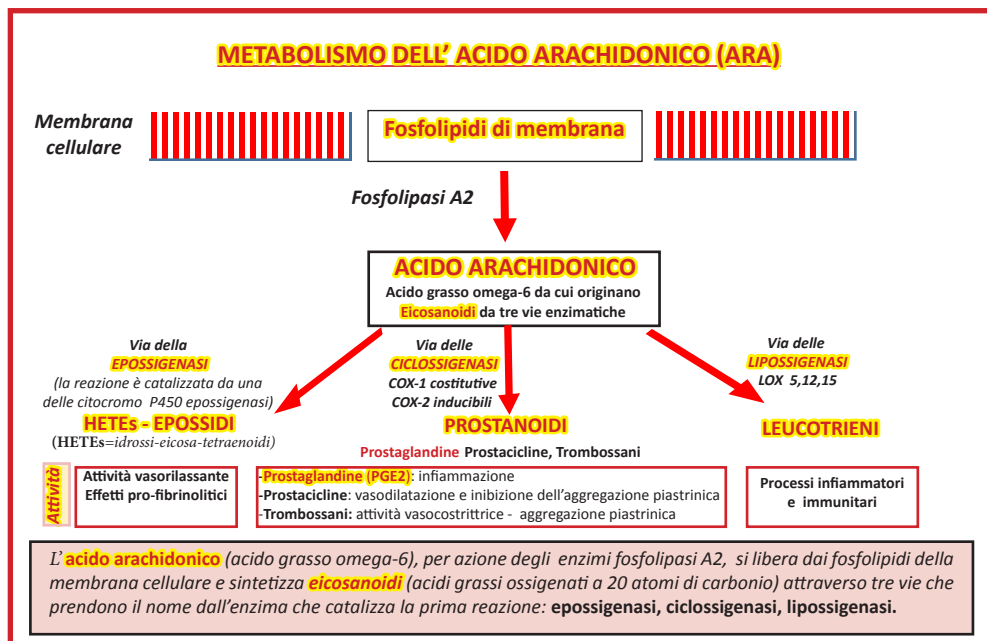
● **Acidi grassi monoinsaturi**

Sono rappresentati dal salutare acido oleico presente nell'olio extravergine di oliva (vedi ivi).

● **Acidi grassi polinsaturi (PUFA)**

Si distinguono acidi grassi omega-6, omega-3 e acidi idrogenati trans.

a) Gli **acidi grassi polinsaturi omega-6** sono essenziali per l'organismo in quanto componenti delle membrane cellulari con un ruolo nelle vie di segnale cellulare e nella funzione delle cellule epiteliali. **Essi hanno come capostipite l'acido linoleico da cui, solo in parte, deriva l'acido arachidonico (ARA)** che viene introdotto nell'organismo soprattutto con l'alimentazione (cibi di origine animale, carne rossa e derivati, tuorlo d'uovo, oli vegetali). Il metabolismo degli acidi grassi regola il tasso di acido arachidonico che è disponibile nelle membrane cellulari per la formazione di eicosanoidi pro-infiammatori. ARA si concentra nei fosfolipidi di membrana che regolano, a livello della superficie esterna delle cellule, l'entrata e l'uscita di nutrienti, metaboliti, ormoni. A seguito di un danno tissutale l'acido arachidonico, per azione degli enzimi fosfolipasi A₂, si libera dai fosfolipidi di membrana e sintetizza **eicosanoidi** (acidi grassi ossigenati a 20 atomi di carbonio) seguendo tre vie che prendono il nome dall'enzima che catalizza la prima reazione: **eossigenasi, ciclossigenasi e lipossigenasi** (Figura). I primi due danno luogo alla formazione di prostanoidei e leucotrieni. Fra i prostanoidei le prostaglandine PGE-2 promuovono l'infiammazione e la proliferazione cellulare. Esse infatti attivano la via di segnale PI3K/Akt ed il fattore di trascrizione NF-kB. È questo il motivo per il quale i grassi omega-6, anch'essi indispensabili, non devono essere consumati in eccesso.



b) Gli **acidi grassi polinsaturi omega-3** hanno come capostipite l'acido alfa-linolenico. Sono grassi salutari con attività antinfiammatoria, contenuti nei pesci (pesce azzurro), nelle alghe marine, nelle noci, nei semi di lino. Un rapporto ottimale fra acidi grassi omega 6 ed omega-3 è indicato in 4:1. La dieta di tipo occidentale non rispetta questa regola essendo caratterizzata da una sproporzione fra l'apporto di grassi omega-6 (troppo elevato) e omega-3 (troppo basso) che è causa di infiammazione cronica e delle patologie ad essa correlate.

c) Gli **acidi grassi idrogenati trans** sono così denominati per la conformazione sferica del doppio legame che li caratterizza. Sono grassi di origine industriale che determinano l'aumento del colesterolo totale ed LDL e riducono i livelli plasmatici del colesterolo HDL peggiorando il rapporto tra le frazioni lipoproteiche. Hanno un'attività pro-infiammatoria ed aumentano il rischio cardiovascolare tanto che l'*American Heart Association* raccomanda che l'apporto totale di grassi trans non ecceda l'1% delle calorie totali. Acidi grassi trans si ritrovano in: crackers, grissini, prodotti da forno (pane, dolci, biscotti, merendine, prodotti di pasticceria industriali, gelati, creme spalmabili, budini), margarine, cibo dei fast food, piatti precotti, patatine fritte confezionate.

La dieta mediterranea è caratterizzata da un basso consumo di acidi grassi omega-6, rispetto ai grassi omega-3 e 9, e da un maggior consumo di acidi grassi monoinsaturi. È associata ad un rischio ridotto di cancro del colon-retto.

Regime alimentare con cibi ad alto indice glicemico (IG) e ad alta densità calorica

L' alimentazione ricca di cibi ad alto indice glicemico determina innalzamenti repentini della glicemia, aumenta la sensazione di fame, favorisce la dipendenza, conduce a sovrappeso/obesità e incrementa lo stato infiammatorio dell'organismo. Da un punto di vista biologico il regime alimentare ad alto indice glicemico determina una maggior produzione di insulina da parte del pancreas che, persistendo nel tempo, è causa di resistenza insulinica. L' ormone pancreatico stimola direttamente la crescita e la proliferazione cellulare, determina un aumento della biodisponibilità del fattore di crescita IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor-1*), prodotto principalmente dal fegato, inibisce la sintesi di AMPK (*Adenosine Monophosphate activated Protein Kinase*) e la proteina SHBG (*Sex Hormone Binding Globulin*). Quest'ultima lega gli ormoni steroidei per cui la sua minor disponibilità determina corrispondentemente un aumento della disponibilità di ormoni sessuali che, nel sesso femminile, sono associati ad un aumento del rischio di sviluppare cancro al seno. La resistenza insulinica è correlata anche con una elevata secrezione di citochine infiammatorie quali TNF e IL-6, BAFF e PAF. BAFF è coinvolta in malattie autoimmuni mentre PAF è collegata ad allergie, malattie cardiovascolari e tumorali. I valori di queste citochine possono ridursi mediante una corretta impostazione dietetica. Da tutto ciò deriva che mantenere bassi valori glicemici esercita un' azione preventiva nelle malattie metaboliche e tumorali ed anche nei portatori di una neoplasia. Infatti le cellule neoplastiche per il loro metabolismo hanno bisogno di molto più glucosio delle cellule normali. **Anche i cibi ad alta densità energetica o calorica determinano un rapido innalzamento della glicemia.** Questi alimenti spesso contengono poca acqua mentre sono ricchi di grassi e/o zuccheri. Essi sono rappresentati, come precedentemente detto, da snack salati, patatine, biscotti, merendine, prodotti industriali e da forno, prodotti trasformati, piatti pronti. Tutti questi alimenti dovrebbero essere consumati solo occasionalmente.

Dieta iperproteica (proteine animali)

-Le proteine, al pari dei carboidrati, stimolano la produzione di insulina: i cibi proteici, anche in presenza di un basso contenuto di carboidrati, causano un incremento sproporzionato della risposta insulinica. Ciò dipende dalla composizione in aminoacidi e soprattutto

da arginina, leucina, lisina, valina. La carne trasformata contribuisce in misura maggiore ad infiammazione e ad insulinoresistenza;

-la carne rossa comporta l'assunzione di dosi elevate di acidi grassi saturi che sono la causa di fegato grasso;

-il consumo di carne rossa e trasformata (insaccati, salumi) è associato ad alto rischio di sindrome metabolica (Becerra-Tomas et al.,2016);

-il metodo di cottura della carne ad alte temperature (carne alla griglia) porta allo sviluppo di carcinogeni chimici (idrocarburi aromatici policiclici e benzopirene);

-la dieta iperproteica promuove lo stress ossidativo da parte del ferro eme contenuto nella carne che partecipa anche alla formazione di nitrosamine cancerogene nell'intestino;

-il consumo in eccesso di proteine animali, derivante dalla carne, latte e latticini ha azione acidificante per l'organismo.

Risulta quindi controindicato in pazienti affetti da neoplasia considerando che le cellule tumorali producono esse stesse acido lattico che acidifica l'organismo. L'associazione di un pasto ricco di proteine animali con verdure lo rende meno acidificante.

Indice glicemico (IG)

L'IG misura la capacità che ha un alimento di elevare i valori della glicemia rispetto allo standard di riferimento rappresentato dal glucosio puro il cui IG è pari a 100. In base all'IG gli alimenti sono classificati ad alto, medio e basso indice glicemico. Picchi glicemici causano un aumento della produzione di insulina.

Carico glicemico

Esprime la quantità di carboidrati che contiene l'alimento. Se questo ha un elevato IG ma presenta una bassa densità di carboidrati il suo carico glicemico risulta accettabile. È il caso dell'anguria che, pur avendo un elevato IG, presenta una bassa quantità di glucidi presenti. Diversamente se l'alimento ha un IG medio-basso ma una concentrazione elevata di carboidrati il carico glicemico risulterà elevato. È il caso delle castagne che hanno IG medio ma un elevato contenuto di carboidrati sotto forma di amidi. Di conseguenza devono essere consumate con moderazione per evitare un eccessivo carico glicemico. Un'alimentazione ad alto carico glicemico aumenta il rischio di diabete di tipo 2, sovrappeso e obesità.

Indice insulinico

Esprime la concentrazione di insulina nel sangue dopo il consumo di un determinato cibo. Esiste una correlazione fra indice insulinico ed IG.

Fanno eccezione alcuni cibi ricchi di proteine e grassi (carne, pesce, formaggi) che pur avendo un basso IG determinano una risposta insulinica superiore a quella attesa.

Per mantenere livelli accettabili di zuccheri nel sangue:

- **privilegiare il consumo di cibi a basso IG** e moderare quelli a medio e alto IG e ad elevato carico glicemico:

Carne, pesce e uova hanno IG ininfluyente in quanto privi di carboidrati.

Verdura e frutta hanno, in gran parte, IG basso. Fra gli ortaggi carote e patate presentano IG elevato e così pure zucca e barbabietole rosse, ma quest'ultime hanno un basso carico glicemico. Riguardo alle carote è consigliabile consumarle crude perchè la cottura aumenta l'IG. Considerando le patate, ricche di amidi, l'indice glicemico è più basso per le patate novelle e quelle dolci e utilizzando la cottura con la buccia. I **legumi** hanno indice glicemico basso o medio-basso. La **frutta fresca** acida o semi-acida (agrumi), ma anche mele, pere, ciliegie, frutti di bosco ha IG basso perchè contiene sostanze acide che rallentano l'assorbimento degli zuccheri. Frutti come kiwi, banane, albicocche, pesche, ananas hanno IG più alto. Anche la frutta secca dolce (datteri, fichi, uva passa, prugne) ha IG più elevato. Anguria e melone, pur avendo IG elevato, presentano un basso carico glicemico e quindi possono essere consumati anche in porzioni abbondanti. Per i **cereali**, hanno IG elevato il pane bianco e la pasta, ma soprattutto il riso brillato a chicchi medi; le varietà a minor IG sono il riso basmati e quello integrale. Per il pane preferire la varietà integrale a più basso IG. **Zucchero bianco e zucchero integrale di canna** hanno IG elevato. Il **cioccolato fondente** con elevata percentuale di cacao ha un basso IG;

- **consumare sempre pasti a componente mista** (carboidrati integrali, proteine, grassi) e **bilanciata**. L'IG di un pasto diminuisce aggiungendo proteine nel piatto e **condimenti a base di succo di limone ed aceto**;

- **introdurre più fibre durante il pasto**. Sono necessari 25-30 g di fibre al giorno fra solubili e insolubili. Esse sono presenti nelle verdure, nei cereali integrali, legumi e frutta. Una buona regola è quella di iniziare il pasto con un misto di insalate, erbe selvatiche (misticanza) o con un pinzimonio di verdure di stagione per indurre sazietà e abbassare l'indice glicemico delle portate successive;

- **bere acqua all'inizio del pasto e durante la giornata** per diluire gli zuccheri ingeriti con gli alimenti ed evitare picchi glicemici;

- **cuocere la pasta al dente** per evitare picchi glicemici.

Infiammazione cronica

L'infiammazione cronica può essere suddivisa in: a) *infiammazione associata a malattie infiammatorie croniche* correlate ad agenti infettivi e non; b) *inflammaging*: infiammazione di basso grado associata ad invecchiamento. Essa è attribuibile allo squilibrio tra mediatori pro e antinfiammatori come meccanismo di adattamento all'esposizione a fattori di stress (anche alimentari) nel corso della vita. La dieta mediterranea permette un ottimo bilanciamento fra fattori pro ed antinfiammatori; c) *metaflammation*: infiammazione associata a patologie metaboliche.

Infiammazione da cibo, intolleranze alimentari

Infiammazione da cibo

Il consumo di determinati alimenti può attivare nell'organismo una risposta infiammatoria spesso definita "intolleranza". In base alle attuali conoscenze i tipi di infiammazione correlata al cibo possono essere dovuti: a) allo specifico consumo in eccesso o alla ripetuta assunzione di un determinato alimento o di un gruppo di alimenti immunologicamente simili¹; b) alla sproporzione nell'apporto dei diversi macronutrienti ad ogni pasto; c) al processo di glicazione.

L'infiammazione da cibo è caratterizzata da un aumento dell'espressione delle citochine infiammatorie BAFF (*B cell Activating Factor*) e PAF (*Platelet Activating Factor*), TNF-alfa e IL-6, dall'incremento di anticorpi di classe G (IgG) specifici per gli alimenti e dalla comparsa di manifestazioni a livello intestinale o di altri apparati (apparato respiratorio, osteoarticolare, genito-urinario) ed organi (cute, tiroide). IgG possono legarsi a frammenti di cibo (antigeni alimentari) attivando la reazione infiammatoria. La sintomatologia può regredire rimodulando il consumo e le abitudini alimentari e seguendo una dieta opportunamente variata e completa. Ogni pasto infatti dovrebbe essere composto da una quantità bilanciata di proteine, carboidrati integrali, verdure, frutta ponendo attenzione alla cronobiologia ed alla distribuzione delle proteine nei vari pasti. La componente vegetale dovrebbe essere consumata in misura prevalente. Per la diagnosi di infiammazione da cibo può aiutare "il *Food Inflammation Test*" che può dimostrare un alto livello di infiammazione con incremento delle citochine BAFF e PAF e

1-I grandi gruppi di alimenti per la popolazione europea sono suddivisi in : a) *gruppo del glutine e frumento*; b) *gruppo del latte e dei prodotti lattiero-caseari*; c) *gruppo dei lieviti e cibi fermentati*; d) *gruppo degli alimenti contenenti nichel*; e) *gruppo degli oli cotti*.

di IgG per gruppi di alimenti. Il test viene eseguito sul sangue capillare (Speciani, 2019).

Intolleranze alimentari

● L'infiammazione da cibo va differenziata dalle **intolleranze alimentari** di cui esistono due forme: **l'intolleranza al glutine ed al lattosio**.

● **Celiachia e Sensibilità al glutine non celiaca**: sono affezioni che causano un quadro infiammatorio a livello intestinale che si scatena consumando cereali e prodotti contenenti glutine (lipoproteina formata dall'unione delle proteine glutenina e gliadina) di cui sono particolarmente ricche le farine iperaffinate e alimenti in cui esso è presente come additivo.

La **Celiachia** (*dal latino coeliacus=cavità*) è una malattia autoimmune su base infiammatoria che ha una forte componente ereditaria; si scatena a seguito del consumo di alimenti contenenti glutine. La forma classica di celiachia è caratterizzata da sintomatologia gastro-intestinale. I sintomi nell'adulto possono tuttavia essere eterogenei e aspecifici (anemia, dolori scheletrici, osteoporosi, cefalee continue, afte ricorrenti, orticaria, alopecia, infertilità, alterazione del ciclo mestruale, etc.) e non facilmente riconducibili a celiachia. La continua risposta immunitaria che si verifica al contatto con il glutine e la conseguente stimolazione cellulare nei soggetti con celiachia può associarsi a neoplasie quali l'adenocarcinoma intestinale e il linfoma non-Hodgkin. La diagnosi di celiachia nell'adulto è possibile ricercando anticorpi anti-transglutaminasi (anti-TG), anti-endomisio (anti-EMA) e antigliadina (anti-AGA). Per la conferma diagnostica è tuttavia necessario eseguire biopsie a livello della seconda porzione del duodeno.

“Gluten Sensitivity” (GS) o Sensibilità al glutine non celiaca

È una sindrome molto diffusa da non confondere con la celiachia anche se può essere caratterizzata da una sintomatologia simile. A differenza della celiachia non sono presenti i marcatori tipici (anti-EMA, anti-TG) e neppure il caratteristico appiattimento dei villi intestinali.

Intolleranza al lattosio

Il lattosio è un disaccaride composto da due diversi zuccheri (galattosio e glucosio) la cui scissione avviene a livello intestinale ad opera degli enzimi lattasi. L'attività enzimatica può decrescere nel tempo tanto che soggetti anziani possono presentare una carenza di questi enzimi e manifestare una sintomatologia addominale anche al solo contatto con piccole quantità di lattosio.

Ages e prodotti della glicazione avanzata

Gli **AGEs** (*Advanced Glycation End-products*), noti come glicotossine, sono i prodotti finali della glicazione avanzata, risultato di una catena di reazioni chimiche. Sono composti che si formano quando gli zuccheri (soprattutto fruttosio, ma anche saccarosio, glucosio, maltosio) si combinano con altre molecole quali proteine e grassi. Nell'organismo si può sviluppare glicazione non solo per eccessiva assunzione di zuccheri (dolci e dolciumi industriali) ma anche per cottura di cibi ad alte temperature (carne alla griglia, patatine fritte, etc.). Il primo fenomeno si verifica quando una quantità eccessiva di glucosio si lega all'emoglobina. È il caso dell' emoglobina glicata la cui determinazione ematica è utile per la diagnosi di diabete. Quando la glicemia non è sotto controllo una quota eccessiva di glucosio si lega all' emoglobina determinando la patologia metabolica. Nel secondo caso glicazione si verifica quando determinati cibi vengono cotti ad alte temperature, il che comporta una alterazione di proteine o di carboidrati che si trovano sulla superficie di numerosi alimenti. Ne sono un esempio i cibi croccanti a base di cereali, le patatine fritte, i semi oleosi tostati, la carne ed il pesce grigliati o arrostiti. Entrambi i processi contribuiscono a generare una reazione infiammatoria per aumento della reattività del sistema immunitario.

Gli effetti a lungo termine legati all'azione delle glicotossine sono caratterizzati dallo sviluppo di patologie croniche e tumorali. Gli AGEs causano effetti dannosi attraverso due principali meccanismi:

- a) modificando la struttura delle proteine e la loro funzione;
- b) attivando vie di segnale infiammatorie fra cui NF-kB con conseguente produzione di citochine pro-infiammatorie e di radicali liberi.

Gli AGEs hanno propri recettori denominati RAGE (*Receptor for Advanced Glycation End product*) che aumentano per stimolazione del fattore di trascrizione NF-kB, in condizioni di iperglicemia, per azione di specie ossigeno reattive (ROS) e di mediatori pro-infiammatori.

Il legame degli AGEs con i propri recettori favorisce la proliferazione, la sopravvivenza e la progressione tumorale.

Per ridurre la formazione di AGEs occorre ridurre gli zuccheri nella dieta, seguire i canoni della dieta mediterranea, limitare i cibi trattati, le carni conservate e processate, privilegiare la cottura a basse temperature, al vapore e la bollitura. Per la carne una buona regola è la marinatura con aceto e limone.

● ATP (*Adenosina trifosfato*)

Molecola trasportatrice di energia prodotta per degradazione dei macronutrienti. Essa è formata da una base azotata (adenina), da uno zucchero (ribosio) e da tre gruppi fosfato. È scissa in Adenosina difosfato e fosfato inorganico dall'enzima ATPasi. La reazione libera energia destinata alla produzione di calore e alla contrazione muscolare.

● Adiponectina e Leptina

Sono adipochine secrete dal tessuto adiposo.

Adiponectina è una citochina antinfiammatoria inversamente associata alla resistenza insulinica e alla obesità.

Leptina è una proteina espressa principalmente nel tessuto adiposo bianco (WAT), ma anche in altri tessuti (ghiandola mammaria, ovaie, muscolo scheletrico, ghiandola pituitaria). L' aumento della massa grassa determina l' aumento della produzione di leptina la cui funzione principale è la regolazione del senso della sazietà a differenza della grelina che è l' ormone che stimola il senso di appetito. L' aumento della secrezione di leptina in presenza di citochine pro-infiammatorie (TNF-alfa, IL-1) può spiegare l' anoressia e la perdita di peso nelle patologie infiammatorie. La sintesi di leptina aumenta anche in presenza di alti livelli di insulina. Quando è cronicamente elevata, come nei casi di resistenza alla leptina, è responsabile dell' alterata regolazione del segnale Janus chinasi (JAK)-STAT ed è associata ad obesità e al rischio di cancro.

● AMPK (*AMP-Activated Protein Kinase*)

È una chinasi espressa in numerosi tessuti. Ha un ruolo importante nel mantenimento dell'omeostasi cellulare energetica. Inibisce le ciclossigenasi COX-2 e mTOR (*Mammalian Target of Rapamycin*).

● BAFF (vedi PAF)

● Ciclossigenasi (COX-1 e COX-2)

COX-1 sono enzimi espressi costitutivamente e responsabili della sintesi basale omeostatica delle prostaglandine.

COX-2, al contrario, sono enzimi inducibili stimolati da citochine infiammatorie, liposaccaridi batterici (LPS), fattori di crescita. Esse si associano a malattie infiammatorie e tumorali. In molti tumori sono iperesprese e promuovono l'angiogenesi, la crescita, l'invasione la resistenza all'apoptosi, sopprimono la risposta immunitaria e contribuiscono all'immunoresistenza (*Liu et al., 2015*).

● **Citochine: interleuchine (IL), TNF-alfa** (*Tumor Necrosis Factor - alfa*) e **chemochine**

Citochine sono proteine che rappresentano i segnali di comunicazione fra le cellule. IL-1 beta, IL-6, IL-8, IL-17, IL-18 e TNF-alfa hanno un ruolo fondamentale nei processi infiammatori dell'organismo e nei tumori. Citochine infiammatorie sono in grado di regolare l'attività del fattore NF-kB e MAPK, indurre l'espressione delle ciclossigenasi COX-2 e la produzione di ossido nitrico (NO). IL-10 ha azione antinfiammatoria. *Chemochine* sono citochine che attraggono cellule infiammatorie e immunitarie nei focolai di infiammazione.

● **ICAM-1** (*Intercellular Adhesion Molecule-1*) e **VCAM-1** (*Vascular Cell Adhesion Molecule-1*) sono molecole di adesione intercellulare. VCAM-1 desta un particolare interesse essendo presente come molecola transmembrana sulla superficie dei macrofagi, cellule epiteliali, endoteliali attivate nel corso del processo infiammatorio e cellule tumorali, favorendo l'adesione di queste alla parete vascolare.

● **IGF-1** (*Insulin Like Growth Factor-1*)

Fattore di crescita implicato nello sviluppo e nella crescita dei tessuti e delle ossa.

● **iNOS** (*Nitric Oxide Synthetase*)

È una sintetasi inducibile dell'ossido nitrico. La sua sintesi è attivata nei macrofagi per l'azione combinata di LPS e di interferone-gamma ed è destinata alla produzione di radicali liberi.

● **JAK** (*Janus chinasi*)

JAK sono enzimi appartenenti alla famiglia di tirosina-chinasi non recettore. Essi trasducono segnali intracellulari dai recettori sulla superficie cellulare per una serie di citochine e fattori di crescita. Attivano gli attivatori della trascrizione STAT (*Signal Transducer and Activator of Transcription*) che inducono l'espressione genica all'interno della cellula. La *pathway* JAK-STAT è coinvolta nell'infiammazione, nella proliferazione cellulare e nella regolazione immunitaria. La sua inibizione blocca numerose citochine fra cui la IL-6 che è coinvolta nelle complicanze da COVID-19 (Meletiadiis et al., 2020).

● **Leptina** (vedi adiponectina)

● **LOX** (*Lipossigenasi*)

È un enzima appartenente alla classe delle ossidoriduttasi che produce idroperossidi per ossidazione di acidi grassi polinsaturi.

● **LPS** Il lipopolisaccaride (LPS) è un componente attivo della parete

batterica dei germi Gram-negativi. È costituito da una porzione lipidica e una polisaccaridica capace di provocare una intensa risposta da parte dell' organismo (febbre, vasodilatazione, shock).

● **MAPK** (*Mitogen Activated Protein Kinase*)

È una proteina che regola la crescita e la sopravvivenza di vari tipi di cellule tumorali. Polifenoli dietetici sono in grado di influenzare questa proteina.

● **mTOR** (*Mammalian Target of Rapamycin*)

È una chinasi citoplasmatica che in associazione con altre proteine forma i complessi mTORC1 e mTORC2. È un regolatore della crescita e della proliferazione cellulare. La via di segnale PI3K/Akt/mTOR è attivata da: glucosio ematico, acidi grassi, ormoni (insulina), fattori di crescita (IGF-1) citochine, mitogeni.

● **NF-κB** (*Nuclear Factor-kappa B*)

È un fattore di trascrizione dimerico che ha un ruolo primario nel regolare la risposta immunitaria, nell'infiammazione, nella proliferazione cellulare e nel cancro. In assenza di segnali appropriati NF-κB è sequestrato nel citoplasma in forma quiescente, inattiva. Numerose citochine pro-infiammatorie (TNF-alfa, IL-1beta, IL-6), radicali liberi dell'ossigeno (ROS), il lipopolisaccaride LPS sono potenti attivatori di NF-κB. Una volta che questa molecola è attivata trasloca nel nucleo dove si lega con il DNA cellulare e dà luogo alla trascrizione di centinaia di prodotti genici (citochine pro-infiammatorie, chemochine, molecole di adesione, enzimi quali ciclossigenasi COX-2, iNOS), etc. L'iperattivazione di NF-κB è collegata a malattie infiammatorie ed a patologia tumorale.

L'attivazione di NF-κB è da riferire anche all'infiammazione sistemica di basso grado che si sviluppa nel periodo post prandiale. Il consumo di grassi saturi e di carboidrati semplici può stimolare l'espressione di TLR4 in macrofagi/monociti che iperregola l'attività di NF-κB (vedi TLR4).

● **Nrf2** (*Nuclear factor erythroid-2 related factor-2*)

È un fattore di trascrizione regolatore centrale del sistema di difesa cellulare antiossidante e mediatore delle risposte trascrizionali in presenza di stimoli ossidativi e xenobiotici. Una volta attivato trasloca nel nucleo cellulare dove si lega ad una sequenza di DNA denominata AREs (*Antioxidant Response Elements* = elementi della risposta antiossidante) e attiva la trascrizione di centinaia di geni antiossidanti, detossificanti e con funzioni citoprotettive. Inoltre ha attività antinfiammatoria per inibizione del fattore di trascrizione NF-κB, di citochine (IL-1 beta, IL-6), chemochine, ciclossigenasi (COX-2), molecole di adesione, iNOS.

Mentre l'attivazione fisiologica di Nrf2 esercita effetti favorevoli la sua eccessiva stimolazione per lungo tempo può dar luogo a effetti fisiopatologici configurando tale segnale come di tipo ormetico e quindi bifasico attraverso la modulazione di pathways di risposta allo stress anche alimentare (*Martucci et al., 2017*).

● **PAF** (*Platelet Activating Factor*) e **BAFF** (*B cell Activating Factor*)

PAF e BAFF sono citochine appartenenti alla famiglia del TNF. Esse rivestono un particolare interesse in campo immunologico e nella infiammazione correlata al cibo. La relazione fra queste citochine e specifiche affezioni (artropatie, sindrome del colon irritabile, malattie autoimmuni e malattie infiammatorie intestinali) è ben documentata.

-**PAF** è un fosfolipide descritto negli anni '70 del secolo scorso quale responsabile della degranulazione delle piastrine. È secreto da cellule del sistema immunitario (piastrine, neutrofili, monociti, macrofagi) e da cellule endoteliali e muscolari lisce. È uno dei più potenti mediatori endogeni dell'infiammazione in grado di promuovere la sintesi di citochine infiammatorie quali IL-1, IL-6, IL-8. Ha effetti sistemici che interessano l'immunità, le malattie allergiche, il metabolismo. Numerose evidenze indicano che questa citochina è coinvolta nella risposta infiammatoria dovuta al cibo. PAF ha inoltre azione protrombotica ed un ruolo nella patologia cardiovascolare, nell'arteriosclerosi, nelle malattie renali, nel declino del SNC e nel cancro (*Lordan et al., 2019*).

-**BAFF** è una proteina transmembrana, biomarcatore dell'infiammazione correlata al cibo. È prodotta e secreta da cellule del sistema immunitario (macrofagi, monociti, cellule dendritiche, cellule T), del tessuto adiposo, cellule epiteliali (nasali, bronchiali, etc.). L'azione di questa citochina è connessa con la funzione degli adipociti, tanto che può essere considerata una adipochina. L'interazione con il cibo per azione dei recettori TLR4 (*Toll Like Receptors - 4*) può indurre la produzione di BAFF che è in grado di stimolare l'immunità innata e contemporaneamente attivare la produzione di anticorpi. In presenza di BAFF immunoglobuline G specifiche per un alimento si legano ad un antigene alimentare e innescano la reazione infiammatoria. Un aumento di BAFF può determinare la produzione di autoanticorpi favorendo lo sviluppo di malattie autoimmuni; inoltre può favorire lo sviluppo di resistenza insulinica. La presenza del polimorfismo nel gene TNSF13B che presiede alla sintesi di BAFF determina un aumento marcato dei livelli ematici

della citochina in risposta a stimoli esterni fra cui il regime alimentare. In malattie autoimmuni quali il Lupus e la sclerosi multipla la variante genica che giustifica l'aumento di BAFF è presente nel 25% circa della popolazione.

● **PAI-1** (*Plasminogen Activator Inhibitor-1*)

PAI-1 è il maggior inibitore del sistema fibrinolitico. Esso è prodotto dalle piastrine, da epatociti, cellule endoteliali e muscolari lisce delle pareti vasali. L' aumento dei livelli di PAI-1 nel plasma è associato a malattie infiammatorie croniche e cardiovascolari ed è collegato con l'obesità, la sindrome metabolica, l'insulinorestenza.

● **PARP** (*Poli ADP-Ribosio Polimerasi*)

Enzimi inizialmente descritti come fattori di riparazione del DNA hanno successivamente dimostrato un ruolo nella regolazione del metabolismo e in malattie metaboliche, nell'adipogenesi, nell' obesità e le sue conseguenze, ma anche nelle malattie tumorali. PARP1 e PARP2 sono coinvolti nella regolazione dell'infiammazione (in particolare della IL-6) tanto che la loro inibizione determina un incremento di SIRT1 ed esercita attività antinfiammatoria e antitumorale (Szánto e Bai, 2020). Flavoni e flavonoli esercitano attività inibitrice di questi enzimi. Fra essi quercetina, fisetina, tricetina hanno attività inibitrice PARP-1, antinfiammatoria ed antiossidante (Geraets et al., 2007). Inoltre il fenolo curcumin (*Curcuma longa*) si dimostra un promettente chemiosensibilizzante nelle terapie con attività inibitrice PARP1 che stanno assumendo rilevanza in oncologia (Ogiara et al., 2013).

Risulta infatti che la terapia con inibitori PARP, come *Olaparib*, dimostrano favorevoli risultati in alcuni tumori fra cui il carcinoma prostatico avanzato ormonoresistente in pazienti con mutazioni dei geni BRCA o Atm (*Ataxia-Telangiectasia mutated*) (de Bono et al., 2020).

● **PGE2**

Le prostaglandine PGE2 derivano dal metabolismo dell'acido arachidonico per azione delle ciclossigenasi COX-2. Sono coinvolte nell'infiammazione e nella patologia tumorale.

● **PI3K** (*Fosfoinositide 3-chinasi*)

Famiglia di enzimi che partecipano alla crescita, proliferazione, differenziazione, sopravvivenza cellulare. I polifenoli dietetici sono in grado di influenzare questa proteina.

● Polifenoli

È una famiglia di composti organici costituita da migliaia di molecole caratterizzate da molteplici gruppi fenolici. Polifenoli sono presenti nel regno vegetale e si ritrovano primariamente nella frutta, nella verdura, nell'olio extravergine di oliva ed in bevande (tè, caffè, vino). Sono molecole responsabili delle attività salutari della dieta mediterranea. Molti di essi hanno attività antitumorale in quanto neutralizzano agenti cancerogeni, modulano i segnali endocellulari, esercitano attività enzimatiche antiossidanti e antinfiammatorie e sono in grado di indurre apoptosi e l'arresto del ciclo cellulare (Ali et al., 2012).

● SHBG (*Sex Hormone Binding Globulin*)

Proteina plasmatica prodotta dal fegato e deputata al trasporto degli ormoni sessuali.

● TLR4 (*Toll-Like Receptor-4*)

È un componente della famiglia dei recettori transmembrana PRRs (*Pattern Recognition Receptors*) che sono espressi sulla membrana di cellule sentinella dell'immunità innata (macrofagi, cellule dendritiche). Questi recettori possono essere attivati da profili molecolari associati a patogeni (**PAMPs**= *Protein Associated Molecular Patterns*), ma anche da proteine rilasciate da cellule danneggiate o necrotiche (**DAMPs**=*Danger Associated Molecular Patterns*) in presenza di malattie infiammatorie non batteriche che contribuiscono alla cosiddetta "infiammazione sterile".

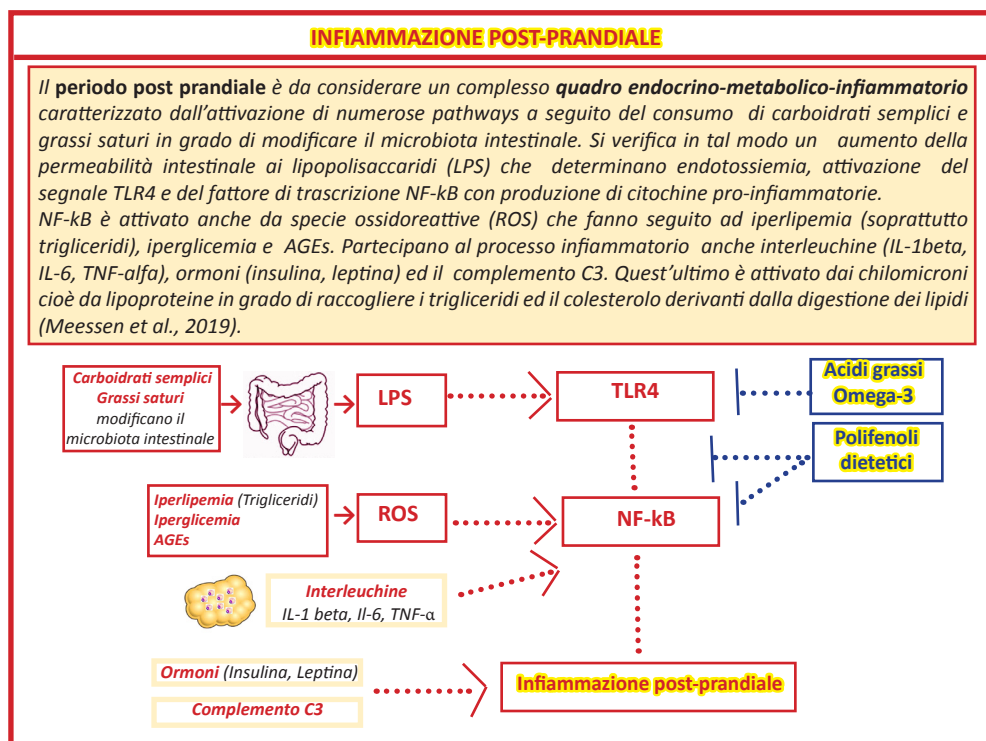
Il recettore TLR4 ha un ruolo nell'infiammazione metabolica che è causa di insulinoresistenza nei soggetti obesi ed anche in ambito oncologico. Esso riconosce PAMPs e DAMPs ed è in grado di attivare risposte immunitarie e l'attivazione del fattore di trascrizione NF-kB. Inoltre svolge un ruolo importante nel facilitare la necroptosi (morte cellulare infiammatoria) mediante fattori quali TNF-alfa.

Un regime dietetico ad alto contenuto in grassi saturi e carboidrati semplici altera la composizione del microbiota intestinale, incrementa la formazione di endotossine (lipopolisaccaridi - LPS) e la permeabilità intestinale alle stesse per alterazione delle "*tight junctions*", ossia delle giunzioni strette che normalmente sono strutturate in modo da consentire solo i normali scambi di sostanze. L'attivazione del segnale TLR4 ha come conseguenza la stimolazione del fattore di trascrizione NF-kB e la produzione di citochine pro-infiammatorie. L'aumento sistemico di LPS può portare ad infiammazione post-prandiale, ad infiammazione

del tessuto adiposo e ad obesità. Secondo Hermier (2020) alla risposta infiammatoria post prandiale può contribuire anche TLR2, almeno nel tessuto adiposo. In presenza di obesità addominale inoltre si verifica infiltrazione da parte di macrofagi responsabili dell'espressione di alti livelli di citochine pro-infiammatorie incluse TNF-alfa, IL-1, IL-6 che sono in grado di attivare NF-kB. Anche lipopolisaccaridi (LPS) e radicali liberi dell'ossigeno (ROS) sono attivatori di NF-kB.

Interleuchina-6 è riconosciuta come mediatore dell'infiammazione cronica di basso grado nei soggetti obesi ed è correlata con l'incremento della circonferenza vita. Essa ha un ruolo importante nella patogenesi della malattia coronarica, nel diabete e nello sviluppo di numerosi tumori (Ghoosh e Ashcraft, 2013).

Nell'animale da esperimento l'inibizione di TLR4 riduce l'infiammazione, la necroptosi, i livelli di stress ossidativo e protegge la barriera intestinale (Su et al., 2019). I polifenoli della dieta mediterranea hanno attività regolatrice del segnale TLR4/NF-kB e sono in grado di sopprimere l'aumento di espressione di mediatori infiammatori (Azam et al., 2019). Fitocomposti quali il curcumin (Curcuma longa), il sulforafano (crucifere), il resveratrolo (Vitis vinifera), gli acidi grassi omega-3 modulano/inibiscono il recettore TLR-4 ed esercitano attività antinfiammatoria.



Bibliografia

- Abian et al.** Structural stability of SARS-CoV2 3CLpro and identification of quercetin as an inhibitor by experimental screening. *Int J Biol Macromol*, 2020.
- Ali et al.** New anticancer agents (...). *Anticancer Research*, 2012.
- Azam et al.** Regulation of Toll-Like Receptor Signaling pathway by polyphenols (...). *Frontiers in Immunol*, 2019.
- Becerra-Tomas et al.** Replacing red meat, fish, legumes or eggs is associated with lower risk of incidence of metabolic syndrome. *Clin Nutr*, 2016.
- Beliveau e Gingras.** Vivere anti cancro. Ed. Sperling & Kupfer, 2015.
- Bell e Wagstaff.** Rocket science (...). *Food Chemistry*, 2019.
- Benelli R.** Nutrizione e cancro. Ed. Partner-Graf srl, 2010.
- Benelli et al.** A tavola con i legumi. Ed. Partner-Graf srl, 2013.
- Benelli et al.** La Dieta Mediterranea. Ed. Partner-Graf srl, 2015.
- Benelli e Gavazzi.** Curcuma e curcuminoidi. Ed. Partner-Graf srl, 2017.
- Benelli R.** Le spezie per la salute. Ed. Partner-Graf srl, 2019.
- Benelli e Giacchè.** Benessere è prevenzione. Ed. Partner-Graf srl, 2017.
- Benelli e Giacchè.** Attività fisica è prevenzione. Ed. Partner-Graf srl, 2018.
- Benelli e Capecchi.** Il laboratorio nell'infiammazione. Ed. LILT-Prato, 2020.
- Benelli e Capecchi.** Le spezie per la salute. Ed. Partner-Graf srl, 2019.
- Berrino et al.** Ventuno giorni per rinascere. Ed Mondadori, 2018.
- Biancatelli et al.** Quercetin and vitamin C: an experimental synergistic therapy for the prevention and treatment of SARS-CoV2 related disease. *Frontiers imm*, 2020.
- Bonaventura et al.** Zinc and its role in immunity and inflammation. *Autoimmunity reviews*, 2015.
- Calder et al.** A systematic review of the effects of increas is arachidonic acid intake (...). *B J Nutr*, 2019.
- Canella R.** Alimenti e fisiologia della nutrizione nell'uomo. Ed Libreria Universitaria, 2012
- Capecchi e Benelli.** A tavola con i cereali. Ed. LILT-Prato, 2020.
- Capurso et al.** Benefits of the Mediterranean Diet in the elderly patient. Ed. Springer, 2018.
- Carracedo J.** Endothelial cell senescence in the patogenesis of endothelial dysfunction. In: *Endothelial dysfunction old concepts and new challenges*. Ed by H. Lenasi, 2018.
- Casas et al.** The immune protective effect of the mediterranean diet against chronic low-grade inflammatory disease. *End Metabolic & Imm Disorders*, 2014.
- Chiu et al.** The potential ways for preventing postprandial inflammation. *Nutr Research*, 2013.
- Citi et al.** Anticancer properties of erucin (...). *Phytother Res*, 2019.
- Colman et al.** Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science*, 2009.
- Dalla Gassa et al.** Fitoderivati e dieta mediterranea: armi naturali contro la disfunzione mitocondriale e la progressione del danno renale cronico. *GTND*, 2016.

de Bono et al. Olaparib for metastatic castration -resistant prostate cancer. *N Eng J Med*, 2020.

de Vries et al. Postprandial inflammation (...). *Advances Exper Medicine and Biol*, 2014.

Dibaba et al. Dietary magnesium intake is inversely associated with CRP levels. *Eur J Clin Nutr*, 2014.

Di Francesco et al. A time to fast. *Science*, 2018.

Djuric Z. The mediterranean diet: effects on proteins that mediate fatty acid metabolism in the colon. *Nutr Rev*, 2011.

Dufresine et al. Iron-dependent trafficking of 5-lipoxygenase and impact on human macrophage activation. *Frontiers Immunol*, 2019.

Elgendy et al. Combination of hypoglycemia and metformin impairs tumor metabolic plasticity and growth by modulating the PP2A-GSK3 β -MCL-1 axis. *Cancer Cell*, 2019.

Fernandez-Real et al. A mediterranean diet enriched with olive oil is associated with higher serum total osteocalcin levels in elderly men at high cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2012.

Fitò et al. Anti-inflammatory effect of virgin olive oil in stable coronary disease patients (...). *Eur J Clin Nutr*, 2008.

Formenti e Mazzi. *Dieta e Salute con gli alimenti vegetali*. Ed Tecniche Nuove, 2012.

Geraetz et al. Dietary flavones and flavonoles are inhibitors of PARP1 in pulmonary epithelial cells. *J Nutr*, 2007.

Ghosh e Ashcraft. An IL-6 link between obesity and cancer. *Frontiers in Bioscience*, 2013.

Ghosh et al. Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome (...). *BMJ*, 2020.

Giuffrè A.M. Steroli, eritrodiole e uvaolo in olio di oliva da cultivar coltivate in Calabria. *Industrie alimentari*, 2012.

Gohara et al. Nutritional and bioactive compounds of adzuki bean. *Ciencia e Agrotecnologia*, 2016

Granger e Senchenkova. Inflammation and the microcirculation. *Life Sciences*, 2010.

Hang et al. Coffee consumption and plasma biomarkers of metabolic and inflammatory pathways in US health professionals. *Am J Clin Nutr*, 2019.

Hang et al. Metabolomic signatures of long-term coffee consumption and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes care*, 2020.

Hermier et al. Postprandial low-grade inflammation does not specifically require TLR4 activation in the rat. *Nutrition & Metabolism*, 2017

Huang et al. The role of selenium in inflammation and immunity (...). *Antioxidants & Redox Signaling*, 2012.

Hung N. Luu et al. Prospective evaluation of the association of Nut/Peanut consumption with total and cause specific mortality. *Jama Internal Medicine*, 2015.

Jaros et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of zinc. Zinc-dependent NF- κ B signaling. *Inflammopharmacology*, 2017.

Kany Shinwan et al. Cytokines in inflammatory disease. *Molecular Sciences*, 2019.

Kim et al. High fat diet-induced gut microbiota exacerbates inflammation and obesity in mice via the TLR4 signaling pathway. PLOS, 2012.

Kurylowicz e Kozbiewski. Anti-inflammatory strategies targeting metaflammation in type 2 diabetes. Molecules, 2020.

Lazzaris S. Sali minerali essenziali per il benessere. Elisir, 2020.

Le N. Post prandial triglycerides, oxidative stress, and inflammation. IntechOpen, 2020.

Liu et al. Cyclooxygenase-2 promotes tumor growth and suppresses tumor immunity. Cancer Cell Int, 2015.

Lordan et al. The potential role of dietary Platelet Activating Factor (PAF) inhibitors in cancer prevention and treatment. Adv Nutr., 2019.

Mantovani A. Bersaglio mobile. Ed. Mondadori, 2018.

Mantovani A. Il fuoco interiore. Ed. Mondadori, 2020.

Martelli et al. Erucin exhibits vasorelaxing effects and antihypertensive activity by H2 S-releasing properties. Br J Pharmacol, 2020.

Martucci et al. Mediterranean diet and inflammaging within the hormesis paradigm. Nutrition Reviews, 2017.

Meessen et al. Human postprandial nutrient metabolism and low-grade inflammation. Nutrients, 2019.

Meirer et al. Inhibitors of the arachidonic acid cascade: interfering with multiple pathways. Basic & Clin. Pharmacol & Toxicol., 2013.

Melchini e Traka. Biological profile of Erucin. (...) Toxins, 2010.

Meletiadiis et al. IL-6 blocking vs. JAK-STAT inhibition for prevention of lung injury in patients with COVID-19. Infectious Diseases and Therapy, 2020.

Mentella et al. Cancer and Mediterranean Diet. Nutrients, 2019.

Milanski et al. Saturated fatty acids produce an inflammatory response predominantly through the activation of TLR4 signaling in hypothalamus: implications for the pathogenesis of obesity. J Neuroscience, 2009.

Molteni et al. Natural products with Toll-Like-Receptor-4 antagonist activity. Int J. Inflamm., 2018.

Nielsen F.H. Magnesium deficiency and increased inflammation current perspectives. J Inflamm Res, 2019.

Nomikos et al. Mediterranean diet and Platelet Activating Factor (PAF), a systematic review. Clinical Biochemistry, 2018.

Nyrop J.E. The effect of protein source on postprandial glycemia. State University of New York at Buffalo. ProQuest, 2006.

Ogiwara et al. Curcumin suppresses multiple DNA damage response pathways and has potency as a sensitizer to PARP inhibitor. Carcinogenesis, 2013.

Oh et al. Spices in a high saturated fat, high carbohydrate meal reduce postprandial proinflammatory cytokine secretion in men with overweight or obesity. J Nutr, 2020.

Panaro et al. The emerging role of curcumin in the modulation TLR-4 signaling pathway (...). Int J Mol., 2020.

Paraskevi et al. Mediterranean diet and its protective mechanisms against cardiovascular disease: an insight into Platelet Activating Factor (PAF) and diet interplay. Biology, 2015.

Pedrero et al. Ultra-processed food consumption is associated with chromosomal changes linked to biological ageing. European Association for the study of Obesity, 2020.

Prasad e Bao. Molecular mechanisms of zinc as a pro-antioxidant mediator (...). Antioxidants, 2019.

Ranza C. Rivedere il ruolo dei grassi saturi (...). Alimentazione Prevenzione & Benessere, 2020.

Ranza C. I benefici di cacao e cioccolato: le evidenze recenti. Alimentazione Prevenzione & Benessere, 2020.

Ranza C. I benefici sulla salute associati al consumo di tè. Alimentazione Prevenzione & Benessere, 2020.

Rea et al. Age and age-related diseases: role of inflammation triggers and cytokines. Frontiers Immunol, 2018.

Rogero e Calder. Obesity, Inflammation, TLR-4 and fatty acids. Nutrients, 2018.

Romagnolo e Selmin. Mediterranean diet and prevention of chronic diseases. Nutrition Today, 2017.

Samieri et al. Olive oil consumption, plasma oleic acid, and stroke incidence (...). Neurology, 2011.

Scazzocchio et al. Interaction between gut microbiota and curcumin (...). Nutrients, 2020.

Speciani A. Le intolleranze alimentari non esistono. Ed. LSWR, 2019.

Su et al. High-fat diet aggravates the intestinal barrier injury via TLR-4-RIP3 pathway (...). Hindawi, 2019.

Sureda et al. Adherence to the mediterranean diet and inflammatory markers. Nutrients, 2018.

Szánto e Bai. The role of ADP-ribose metabolism in metabolic regulation, adipose tissue differentiation, and metabolism. Genes Development, 2020.

Tan et al. Anti-tumor activity of clorogenic acid by regulating the mTORC2 signaling pathway and disrupting F-actin organization. Int Clin Exp Med, 2019.

Tilg et al. The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation. Nat. Rev. Immunol, 2020.

Tong et al. Resveratrol inhibits LPS-induced inflammation through suppressing the signaling cascades of TLR4-NF-kB/MAPKs/IRF3. Exp Ther Med, 2020.

Tsigalou et al. Mediterranean diet as a tool to combat inflammation and chronic disease. Biomedicines, 2020.

Valieri e Scalvini. Il cancro e le vie dell'infiammazione. Ed Volta la carta, 2019.

van den Brandt e Schouten. Relationship of tree nut, peanut and peanut butter intake with total and cause specific mortality. Int J Epid, 2015.

Vestita C. Guarire con le erbe. BUR Rizzoli, 2016.

Weaver et al. Fine wine or sour grapes? A systematic review and meta-analysis of the impact of red wine polyphenols on vascular health. Eur J Nutr, 2020.

Zaidi et al. The anticancer potential of metformin on prostate cancer. Prostate cancer and Prostatic Diseases, 2019.

Zhang et al. Preventable cancer burden associated with poor diet in the United States. JNCI: cancer spectrum, 2019.





Hanno collaborato alla pubblicazione:

Elena Cecchi (Biologa), **Costanza Fatighenti** e **Benedetta Marchesini**
(Infermiere LILT Sezione di Prato)

Prato, 26 Ottobre 2020

*Copia non in commercio a cura della LILT Sezione di Prato
scaricabile dal sito www.legatumoriprato.it*



LEGA ITALIANA PER LA LOTTA CONTRO I TUMORI

prevenire è vivere

SEZIONE DI PRATO

Via Giuseppe Cesare, 26/3
Tel. 0574-672798