

# Nutrizione e salute, tra genetica ed epigenetica

**Gianni Bona, Giulia Genoni**

**Clinica Pediatrica  
Dipartimento di Scienze della Salute  
Università del Piemonte Orientale  
Novara**



## SIPPS & FIMPAGGIORNA 2016

**IL BAMBINO ED IL PEDIATRA:  
"TRA COMPETENZE SPECIFICHE E MULTIDISCIPLINARIETÀ"**



Corso rientra nel programma di Educazione Continua in Medicina del Ministero della Salute

Sede del Corso  
PLAZA HOTEL, Via Lamberti - Caserta

Coordinatore Scientifico  
Giuseppe Di Mauro

# NUTRIZIONE E SALUTE, TRA GENETICA ED EPIGENETICA

## SUMMARY

### ⇒ LA NUTRIGENOMICA

• Definizione - Basi della ricerca in campo nutrigenomico - Obiettivi

### ⇒ IL PROGRAMMING METABOLICO

• Definizione - Meccanismi patogenetici

### ⇒ IL PROGRAMMING METABOLICO DELL'OBESITA'

• Epidemiologia - Fattori di rischio

### ⇒ IL PROGRAMMING INTRAUTERINO DELL'OBESITA'

• Possibili meccanismi - Evidenze - Il programming intrauterino dell'appetito - Trasmissione intergenerazionale

### ⇒ IL PROGRAMMING POSTNATALE

• Ruolo della nutrizione - L'allattamento al seno - Ipotesi patogenetiche - Proteine - Lipidi - Carboidrati

### ⇒ TAKE-HOME MESSAGES



# NUTRIZIONE E SALUTE, TRA GENETICA ED EPIGENETICA

## ⇒ LA NUTRIGENOMICA

• **Definizione - Basi della ricerca in campo nutrigenomico**  
• **Obiettivi**

### ⇒ IL PROGRAMMING METABOLICO

• **Definizione - Meccanismi patogenetici**

### ⇒ IL PROGRAMMING METABOLICO DELL'OBESITÀ

• **Epidemiologia - Fattori di rischio**

### ⇒ IL PROGRAMMING INTRAUTERINO DELL'OBESITÀ

• **Possibili meccanismi - Evidenze - Il programming intrauterino dell'appetito - Trasmissione intergenerazionale**

### ⇒ IL PROGRAMMING POSTNATALE

• **Ruolo della nutrizione - L'allattamento al seno - Ipotesi patogenetiche - Proteine - Lipidi - Carboidrati**

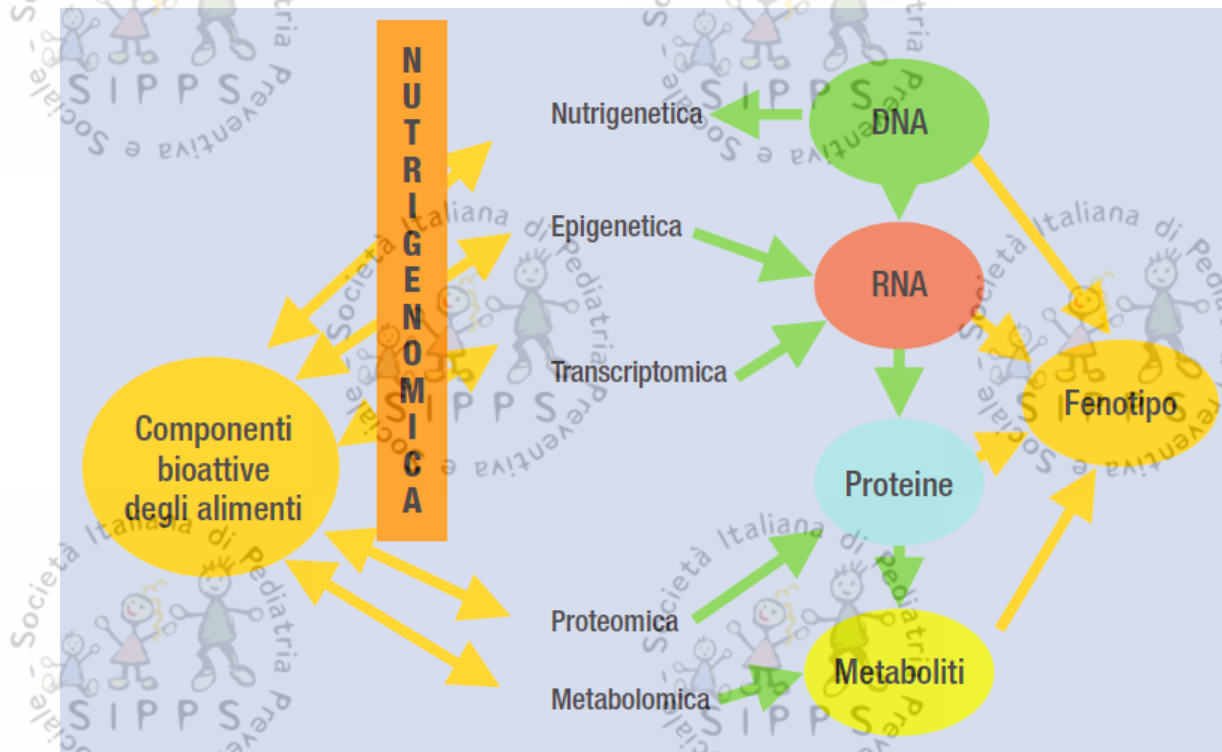
### ⇒ TAKE-HOME MESSAGES

SUMMARY



# LA NUTRIGENOMICA

La nutrigenomica è lo studio delle basi molecolari dell'interazione tra i singoli nutrienti e il genoma e il metabolismo dell'individuo

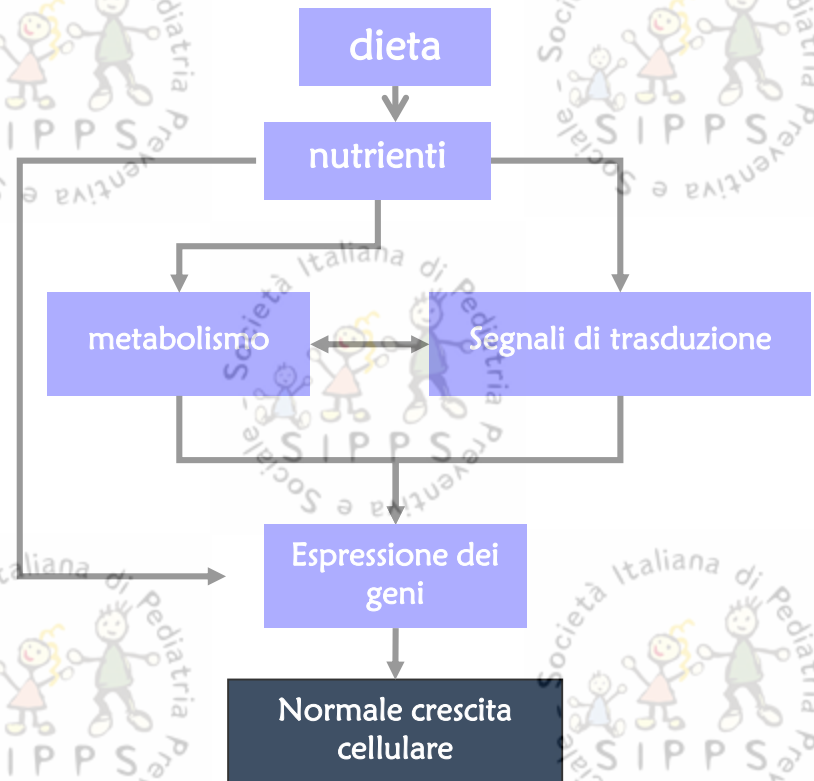


# BASI DELLA RICERCA IN CAMPO NUTRIGENOMICO

**Sostanze chimiche abitualmente presenti nella dieta agiscono sul genoma umano in modo diretto o indiretto, alterando l'espressione o la struttura di un gene**

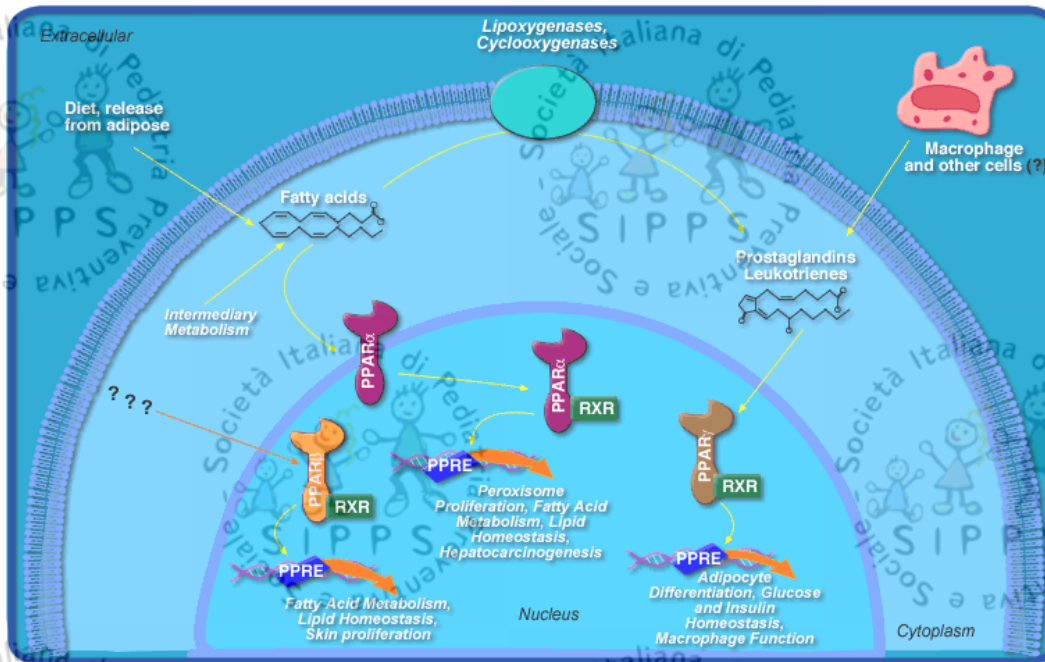
Le sostanze chimiche dietetiche a livello cellulare possono agire:

- ◆ come ligandi per i recettori di fattori di trascrizione
- ◆ essere metabolizzati da vie metaboliche primarie e secondarie, alterando la concentrazione di substrati intermedi
- ◆ influenzare le vie di trasduzione dei segnali cellulari



# ESEMPIO DI LIGANDI PER RECETTORI NUCLEARI

**REGOLAZIONE DIRETTA:** acidi grassi (ac. palmitico oleico, linolenico, linoleico, arachidonico) ed eicosanoidi, sono ligandi per le PPAR



**REGOLAZIONE INDIRETTA:** i recettori nucleari SREBPs vengono attivati da proteasi a loro volta regolate da: bassi livelli di ossisteroli, cambiamenti del rapporto insulina/glucosio, presenza di acidi grassi e PUFA



# BASI DELLA RICERCA IN CAMPO NUTRIGENOMICO


Alcuni geni, regolati attraverso la dieta, possono svolgere un ruolo nell'inizio, nella progressione e nella gravità di patologie croniche

CARENZA DI MICRONUTRIENTI E DANNO AL DNA		
Ac. folico	Rottura cromosoma	Componenti dietetici K colon, cardiopatie, cerebropatie
Vitamina B12	Non caratterizzato fabbisogni	K colon, cardiopatie, cerebropatie, danno neuronale
Vitamina B6	Non caratterizzato	K colon, cardiopatie, cerebropatie
Vitamina C	Ossidazione DNA	Neoplasie, cataratta
Vitamina E	Radiazione-mimetico, ossidazione DNA	Variazione genetica K colon, cardiopatie, disfunzioni immunitarie
Ferro	Aplofonia Rottura DNA, interazione e radiazioni-mimetico	+
Zinco	Interazioni tra alleli Rottura cromosoma, radiazione-mimetico	-
Niacina	Incapacità di riparazione DNA	malattia Neuropatie, alterazioni della memoria





# BASI DELLA RICERCA IN CAMPO NUTRIGENOMICO



La variazione genetica interindividuale è un determinante critico per la definizione dei fabbisogni di nutrienti. Alcuni polimorfismi genetici possiedono un impatto nutrizionale

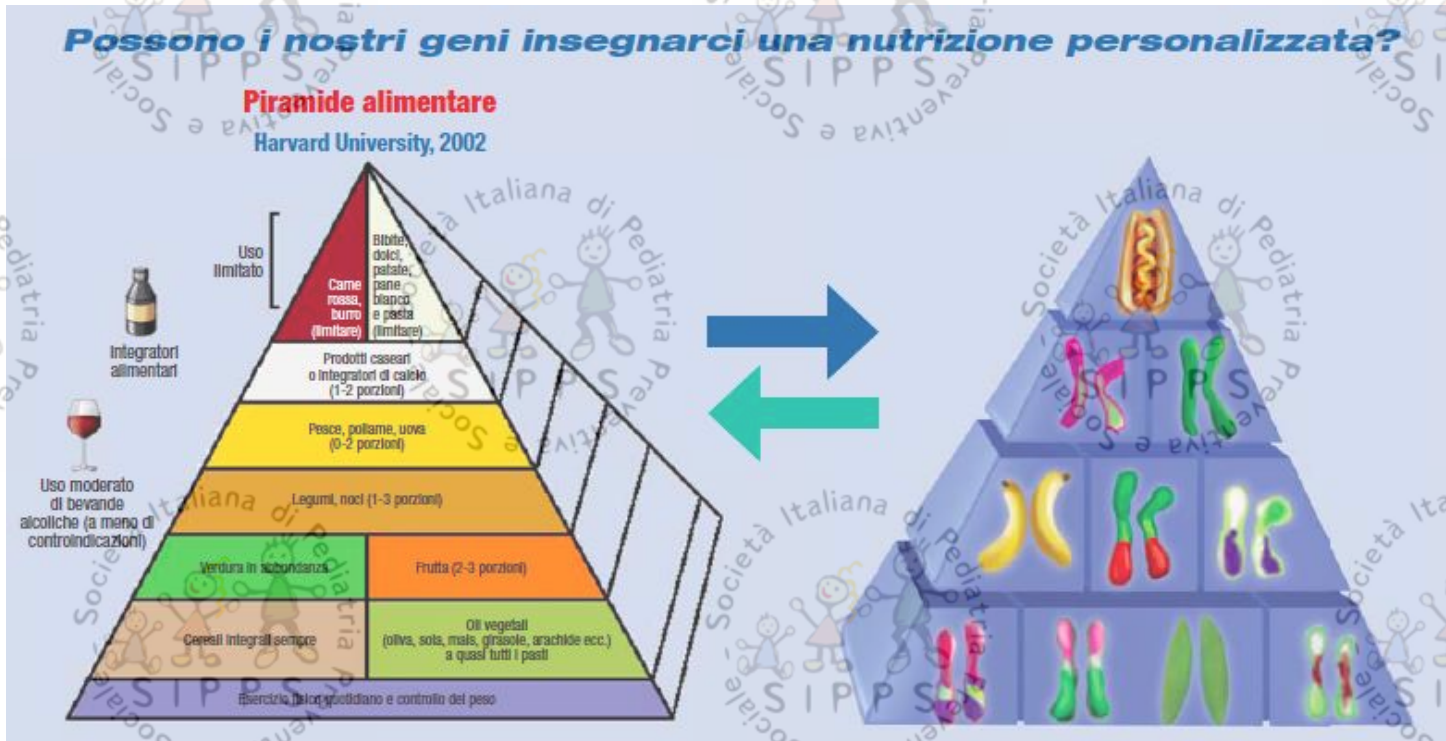
SNP A IMPATTO NUTRIZIONALE		
PROCESSI CELLULARI	ESEMPI DI GENI CON POLIMORFISMI NOTI	POSSIBILE IMPATTO NUTRIZIONALE
<b>Metabolismo del folato</b>	Metilene tetraidrofolato reduttasi, cistatione $\beta$ sintasi, glutammato carbossipeptidasi II	Difetti al tubo neuronale, sindrome di Down, patologie cardiovascolari, neoplasie
<b>Omeostasi del ferro</b>	Emocromatosi ereditaria legata al gene HFE e recettore della transferrina	Modifica dei fabbisogni, anemia, sovraccarico di ferro
<b>Salute dell'osso</b>	Recettore per la vitamina D, recettore per gli estrogeni, collagene tipo I	Associazione con la salute dell'osso, osteoporosi, mediazione nella traslocazione del calcio e del fosfato
<b>Metabolismo lipidico</b>	Apolipoproteine (AIV, B, B3, E), recettore per la lipoproteina lipasi a bassa densità	Miglioramento degli interventi dietetici per modificare i biomarkers cardiovascolari
<b>Funzione immunitaria</b>	HLA (MHC), fattore $\alpha$ della necrosi tissutale, altre citochine	Variazione alle risposte immunitarie e alle allergie alimentari





# NUTRIGENOMICA: OBIETTIVI

La comprensione molecolare delle interazioni nutriente-genoma porterà alla creazione di una dieta personalizzata, alla modifica delle attuali raccomandazioni dietetiche e a definire strategie di politica nutrizionale per impattare sulla salute individuale e pubblica



# NUTRIZIONE E SALUTE, TRA GENETICA ED EPIGENETICA

## SUMMARY

### ⇒ LA NUTRIGENOMICA

- Definizione - Basi della ricerca in campo nutrigenomico
- Obiettivi

### ⇒ IL PROGRAMMING METABOLICO

- Definizione - Meccanismi patogenetici

### ⇒ IL PROGRAMMING METABOLICO DELL'OBESITÀ

- Epidemiologia - Fattori di rischio

### ⇒ IL PROGRAMMING INTRAUTERINO DELL'OBESITÀ

- Possibili meccanismi Evidenze - Il programming intrauterino dell'appetito - Trasmissione intergenerazionale

### ⇒ IL PROGRAMMING POSTNATALE

- Ruolo della nutrizione - Allattamento al seno - Ipotesi patogenetiche - Proteine - Lipidi - Carboidrati

### ⇒ TAKE-HOME MESSAGES





# IL PROGRAMMING METABOLICO

Fattori metabolici e nutrizionali che agiscono durante periodi limitati e sensibili in fase precoce di sviluppo, inducendo cambiamenti duraturi sulla fisiologia - funzionalità, salute e rischio di malattia -



**UN CONCETTO “ANTICO”  
IN BIOLOGIA?**





# IL PROGRAMMING METABOLICO

## PROGRAMMING COMPORTAMENTALE

Gli anatrocchi accettano il primo oggetto in movimento come “genitore”

Konrad Lorenz, 1952





# IL PROGRAMMING METABOLICO

## PROGRAMMING ENDOCRINO

L'esposizione prenatale agli ormoni sessuali determina lo sviluppo del genere (es: CAH)

## PROGRAMMING IMMUNOLOGICO

L'esposizione perinatale può indurre tolleranza

## PROGRAMMING EPIGENETICO

L'espressione monoallelica regolata da differenti metilazioni del DNA, determina la sindrome di Prader-Willi, la sindrome di Angelman e altre (disomia uniparentale)





# IL PROGRAMMING METABOLICO

L'iponutrizione precoce ma non quella tardiva degli animali, determina la taglia adulta

**Elsie Widdowson & McCance, Cambridge 1970**

Programming delle funzioni umane adulte e delle malattie da parte degli ormoni, metaboliti e neurotrasmettitori durante fasi critiche dello sviluppo

**Günther Dörner, Berlin, Germany 1975**

Programming nell'uomo mediante la nutrizione precoce

**Alan Lucas, Cambridge, UK 1991**

Programming fetale delle malattie in età adulta attraverso la malnutrizione fetale e lo scarso peso alla nascita

**Nick Hales, David Barker, Oxford, Southampton, UK 1992**





# IL PROGRAMMING METABOLICO

In anni più recenti la “Barker hypothesis” è stata rinominata come **DEVELOPMENTAL PROGRAMMING**

Qualcosa che succede in utero o durante la prima infanzia può avere effetti a lungo termine sulla salute e il benessere di un individuo

**I PRIMI 1000 GIORNI:  
UNA FINESTRA DI OPPORTUNITÀ**

**1,000  
DAYS**

“Improving nutrition for mothers and children is one of the most cost-effective and impactful tools we have for poverty alleviation and sustainable development.”

— May, 2012

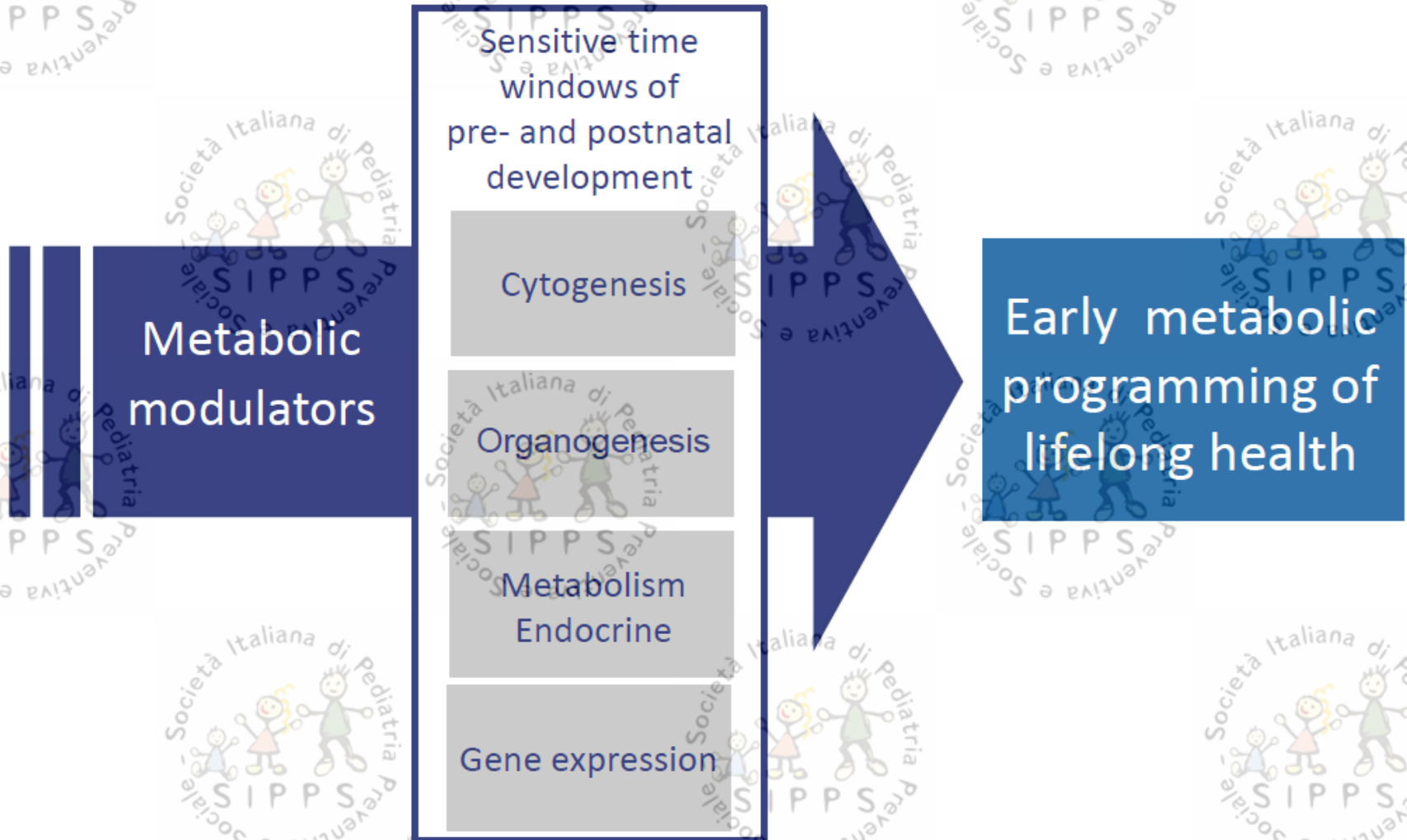
LP Reynolds, JS Caton. *Moll Cell Endocrinol*, 2012

D Barker. *J Nutr*, 2007

G Wu et al. *J Anim Sci* 2006



# MECCANISMI PATOGENETICI



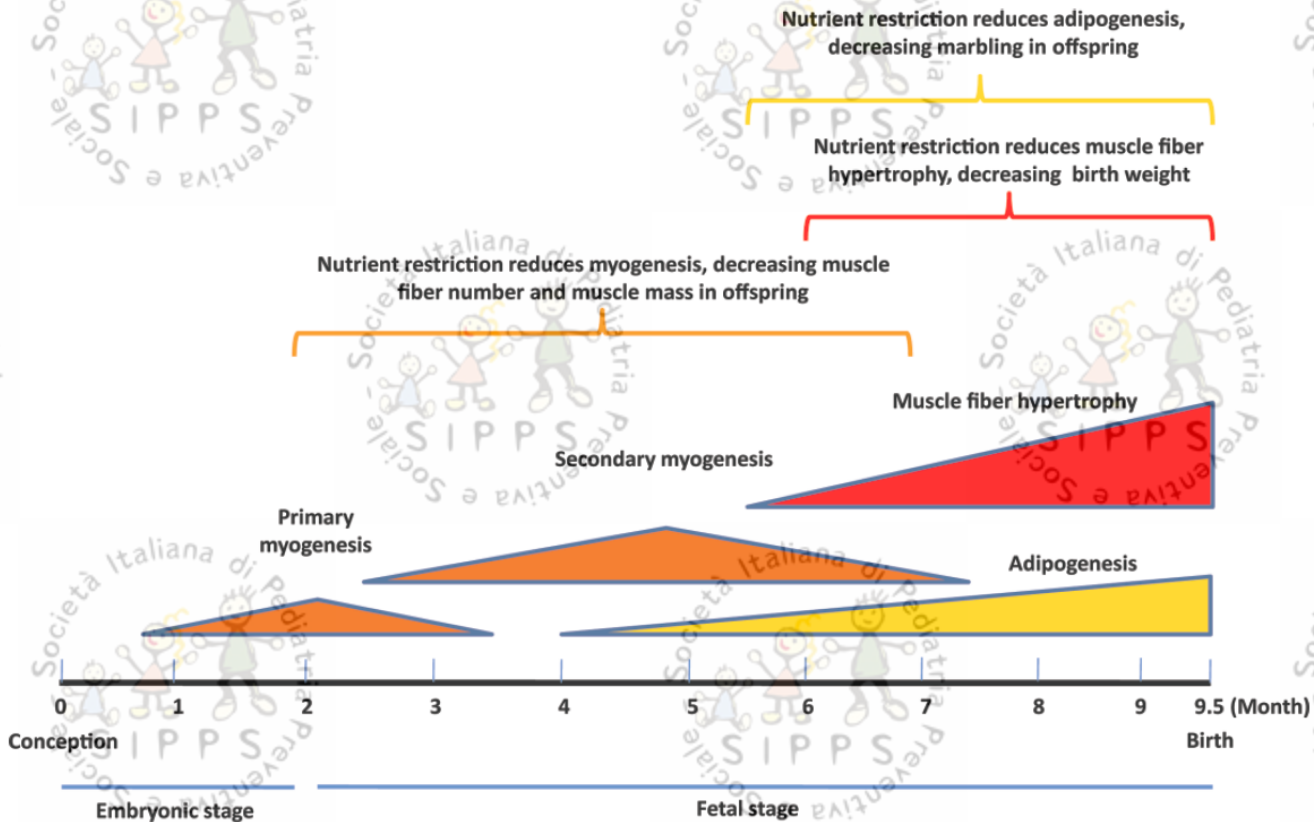


# MECCANISMI PATOGENETICI

## DIFETTO STRUTTURALE

Alterazioni irreversibili nella struttura di tessuti e organi

L'esempio del muscolo scheletrico



LP Reynolds, JS Caton. *Mol Cell Endocrinol*, 2012

M Duo et al. *J Anim Sci*, 2010



# MECCANISMI PATOGENETICI

## DIFETTO FUNZIONALE

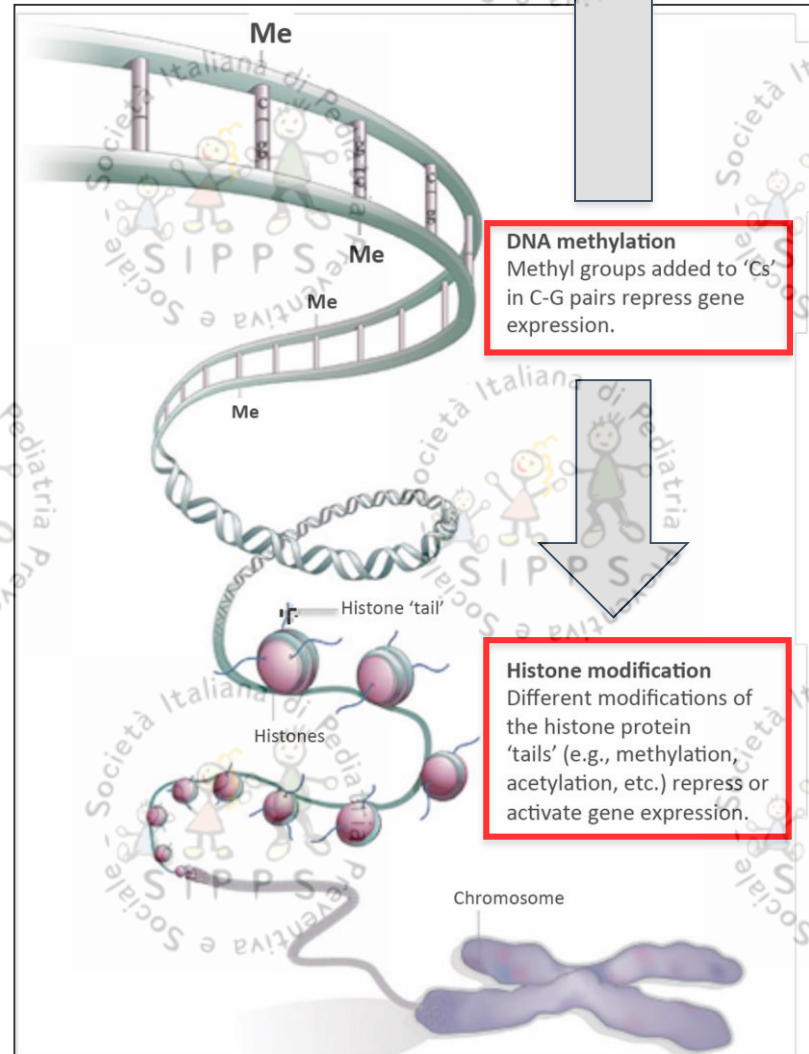
Alterazioni irreversibili  
nella funzione tissutale  
(cambiamenti  
permanenti  
nell'espressione genica)

## EPIGENETICA

(epi- oltre)

“in aggiunta alla genetica”  
Meccanismi per silenziare o  
attivare l'espressione genica  
indipendentemente dalla  
sequenza di DNA

## Fattori genetici e ambientali



LP Reynolds, JS Caton.  
*Mol Cell Endocrinol*, 2012

MK Skinner et al.  
*Trends Endocrinol Metab*, 2010



# NUTRIZIONE E SALUTE, TRA GENETICA ED EPIGENETICA

## SUMMARY

### ⇒ LA NUTRIGENOMICA

- Definizione - Basi della ricerca in campo nutrigenomico

### ⇒ IL PROGRAMMING METABOLICO

- Definizione - Meccanismi patogenetici

### ⇒ **IL PROGRAMMING METABOLICO DELL'OBESITA'**

- **Epidemiologia - Fattori di rischio**

### ⇒ IL PROGRAMMING INTRAUTERINO DELL'OBESITA'

- Possibili meccanismi - Evidenze - Il programming intrauterino dell'appetito - Trasmissione intergenerazionale

### ⇒ IL PROGRAMMING POSTNATALE

- Ruolo della nutrizione - L'allattamento al seno - Ipotesi patogenetiche - Proteine - Lipidi - Carboidrati

### ⇒ TAKE-HOME MESSAGES

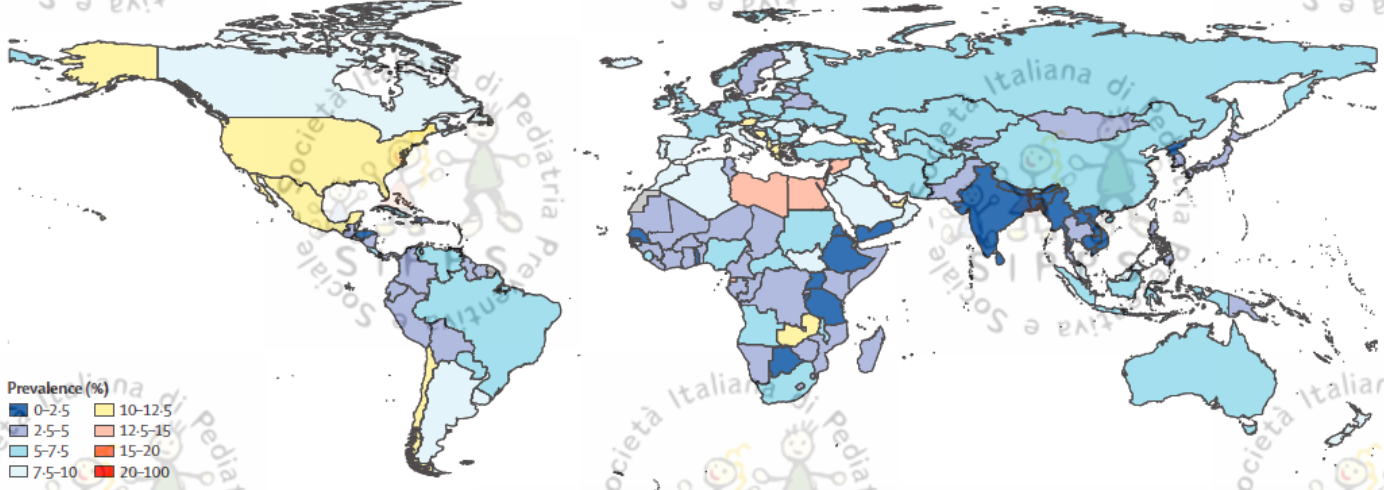




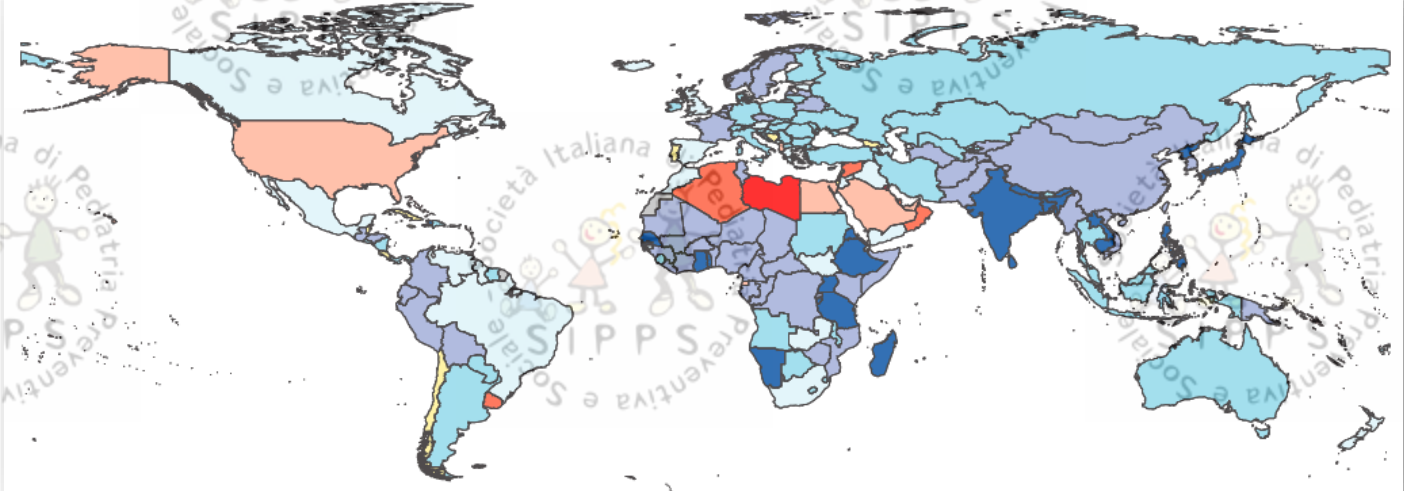
# IL PROGRAMMING METABOLICO DELL'OBESITA'

## EPIDEMIOLOGIA

A Age-standardised prevalence of obesity (based on IOTF cutoffs), ages 2-19 years, boys, 2013



B Age-standardised prevalence of obesity (based on IOTF cutoffs), ages 2-19 years, girls, 2013





# IL PROGRAMMING METABOLICO DELL'OBESITA'

## EPIDEMIOLOGIA

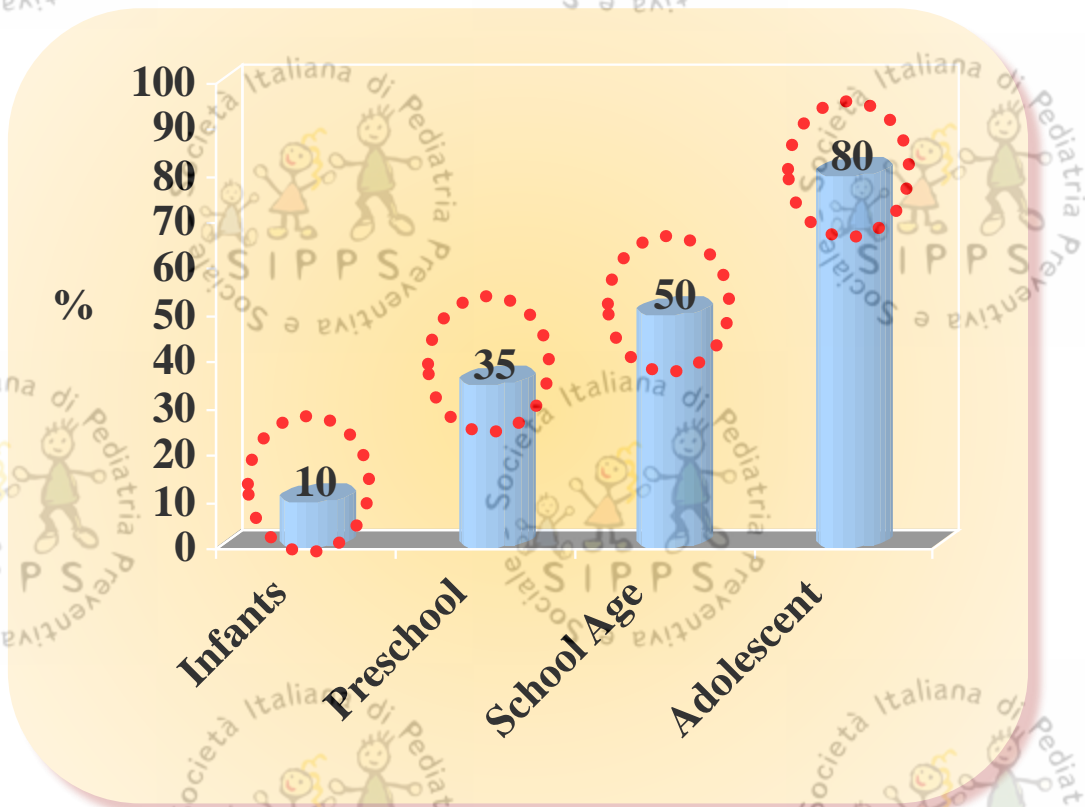
Prevalenza di sovrappeso+obesità e sola obesità in maschi e femmine di età < 20 anni nel 2013

	Overweight and obese		Obese	
	Boys	Girls	Boys	Girls
High-income North America	28,5	29,1	12,1	13
USA	28,8	29,7	12,4	13,4
Western Europe	24,2	22	7,2	6,4
<b>Italy</b>	<b>29,9</b>	<b>24,3</b>	<b>8,4</b>	<b>6,2</b>



# IL PROGRAMMING METABOLICO DELL'OBESITA'

## EPIDEMIOLOGIA



Preventive Medicine, 1993

Whitaker et al. *New England Journal of Medicine*, 1997

Guo & Chumlea. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1999

*Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 2004



# IL PROGRAMMING METABOLICO DELL'OBESITA'

## GENETICA

- Bilancio energetico
- Intake di cibo
- Metabolismo dei substrati
- Regolazione endocrina



## LIFESTYLE

- Dieta
- Attività fisica



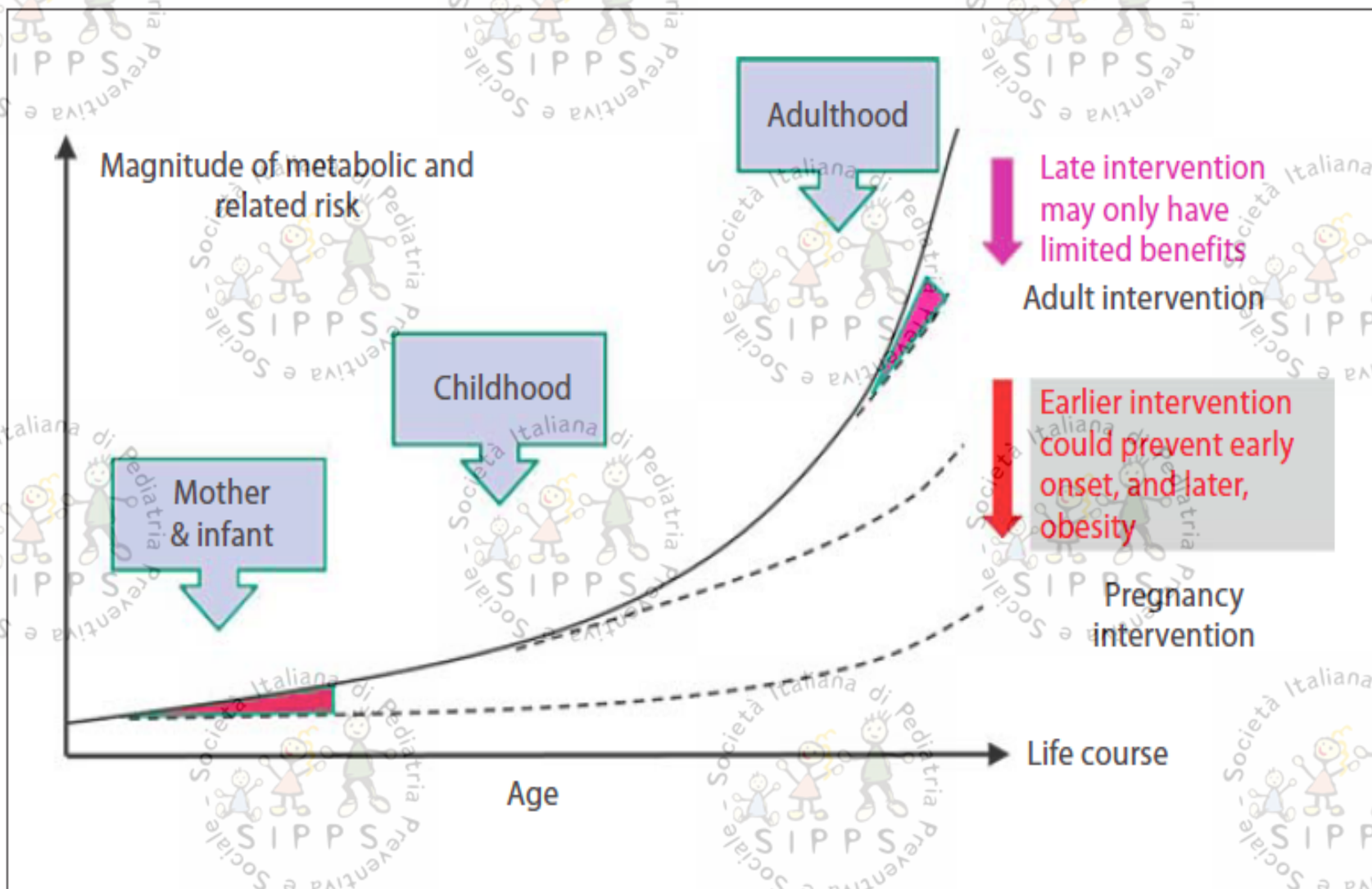
## RISCHIO DI OBESITA' OBESITA'

## PROGRAMMING METABOLICO

- Metabolismo intrauterino
- Dieta/crescita postnatale
- Regolazione endocrina



# IL PROGRAMMING METABOLICO DELL'OBESITA'





# NUTRIZIONE E SALUTE, TRA GENETICA ED EPIGENETICA

## SUMMARY

### ⇒ LA NUTRIGENOMICA

- Definizione - Basi della ricerca in campo nutrigenomico
- Obiettivi

### ⇒ IL PROGRAMMING METABOLICO

- Definizione - Meccanismi patogenetici

### ⇒ IL PROGRAMMING METABOLICO DELL'OBESITA'

- Epidemiologia - Fattori di rischio

### ⇒ IL PROGRAMMING INTRAUTERINO DELL'OBESITA'

- Possibili meccanismi - Evidenze - Il programming intrauterino dell'appetito - Trasmissione intergenerazionale

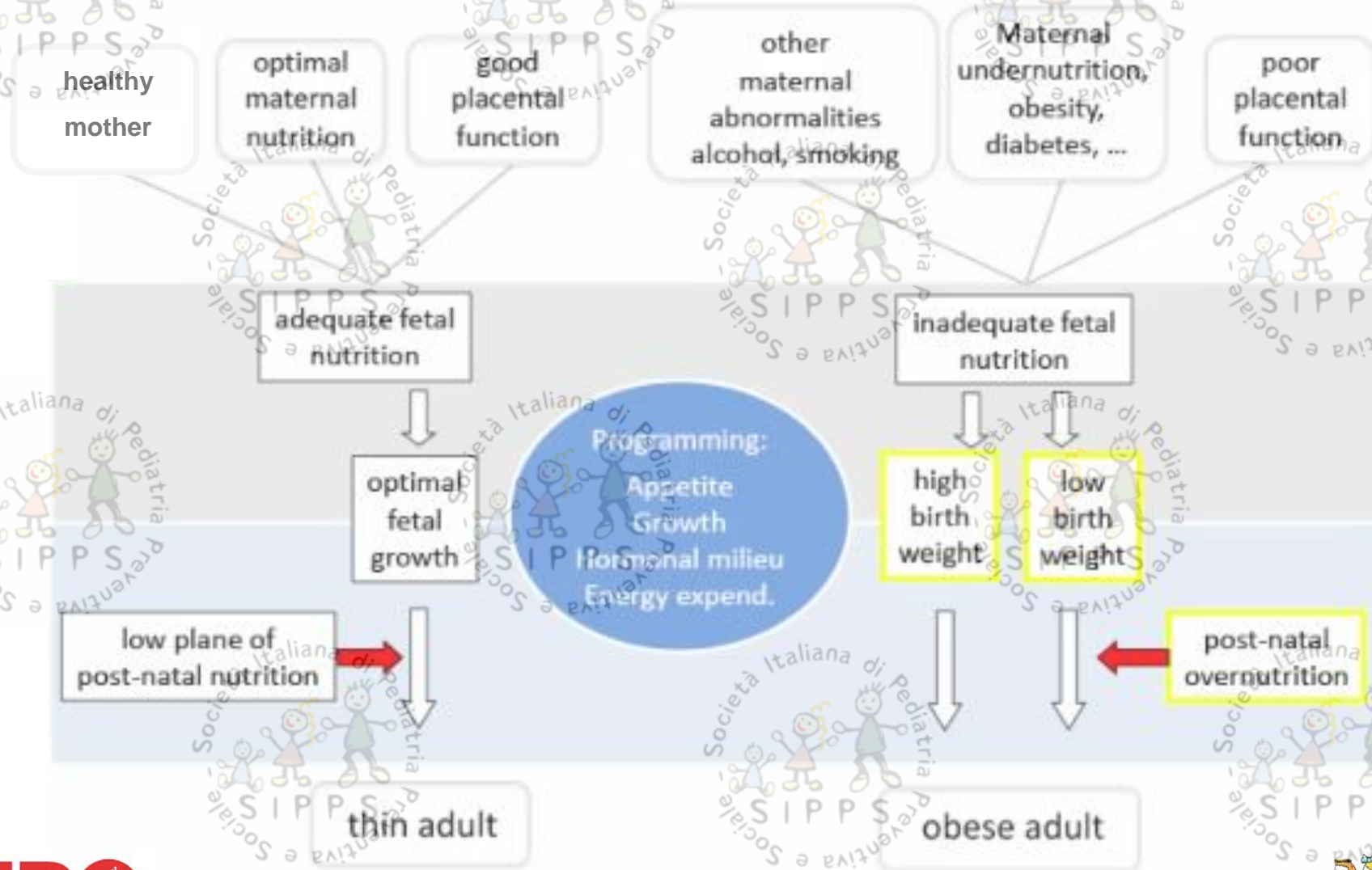
### ⇒ IL PROGRAMMING POSTNATALE

- Ruolo della nutrizione - Allattamento al seno - Ipotesi patogenetiche - Proteine - Lipidi - Carboidrati

### ⇒ TAKE-HOME MESSAGES



# IL PROGRAMMING INTRAUTERINO DELL'OBESITA'





# IL PROGRAMMING INTRAUTERINO DELL'OBESITA'

## INFLUENZA DEL PESO ALLA NASCITA: POSSIBILI MECCANISMI

### SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Alterata sensibilità alla leptina  
Disregolazione della leptina postnatale  
Alterata espressione di neuropeptidi  
Alterata regolazione epigenetica  
Alterata sensibilità ai glucocorticoidi



### SISTEMA PERIFERICO

Alterata concentrazione ormonale  
Alterati depositi grassi  
Alterata utilizzazione del glucosio/altri nutrienti  
Alterato rilascio di citochine da parte del tessuto adiposo  
Alterata sensibilità ai glucocorticoidi





# IL PROGRAMMING INTRAUTERINO DELL'OBESITA'

## Small for Gestational Age and Higher Birth Weight Predict Childhood Obesity in Preterm Infants

Associazione tra obesità/sovrappeso a 11 anni e il peso alla nascita, la condizione di SGA, e la velocità di crescita nel primo anno di vita

Characteristic	Obese ( $\geq 95\%$ ), OR (95% CI)	Overweight ( $\geq 85$ to $< 95\%$ ), OR (95% CI)
Birth weight, every 500-g increase	1.77 (1.32–2.38)	1.43 (1.05–1.95)
12-mo growth velocity (g/mo)	2.69 (1.80–4.00)	1.61 (1.07–2.43)
SGA	2.28 (0.95–5.46)	3.39 (1.53–7.51)

Multiple growth-related processes may be involved in obesity risk for preterm children, including fetal programming as indicated by the SGA effect

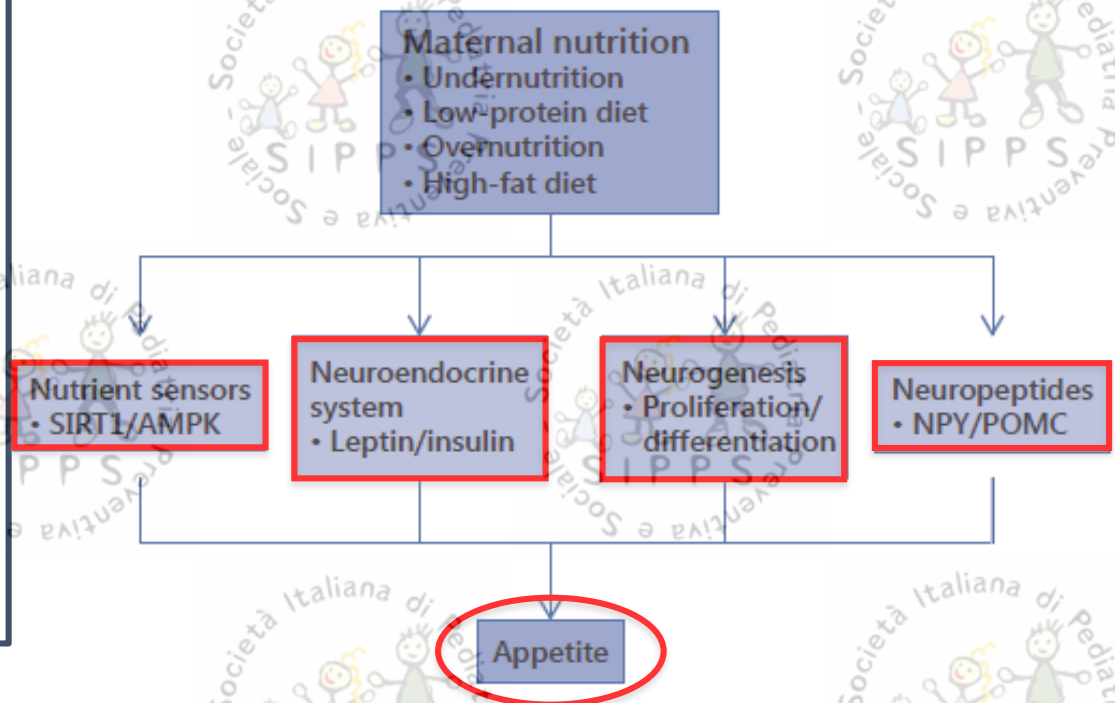


# IL PROGRAMMING INTRAUTERINO DELL'OBESITA'

## PROGRAMMING INTRAUTERINO DELL'APPETITO

### SGA

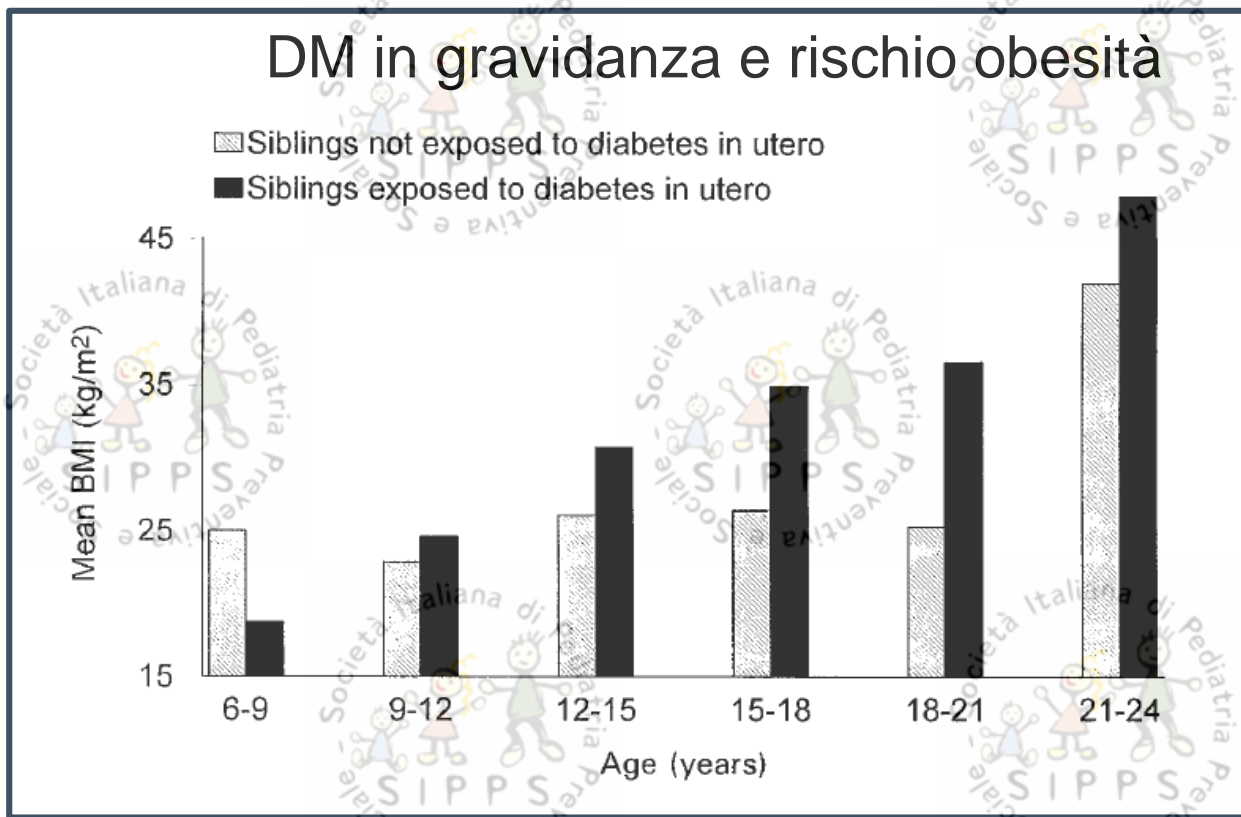
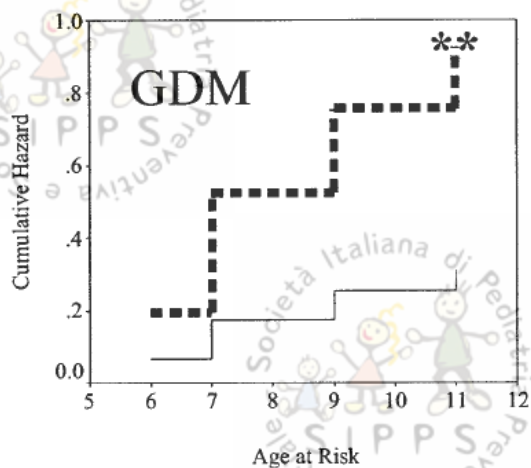
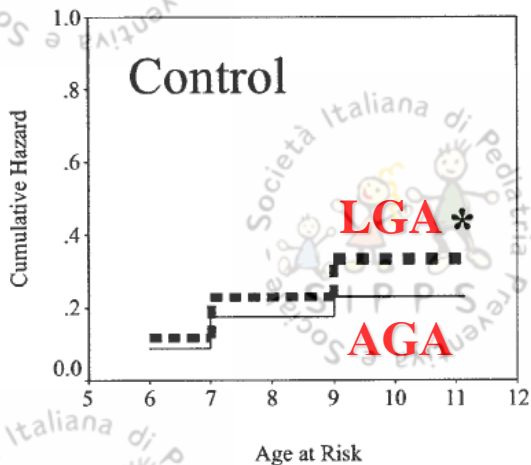
- Alterazione della sazietà e del signaling anoressizzante
- Aumento della risposta cellulare oressizzante
- Disfunzione della proliferazione/differenziazione dei neuroprogenitori cellulari
- Aumentata espressione dei neuroni dell'appetito (NPY) vs neuroni della sazietà (POMC)
- Aumentati livelli di sensori SIRT1



# IL PROGRAMMING INTRAUTERINO DELL'OBESITA'

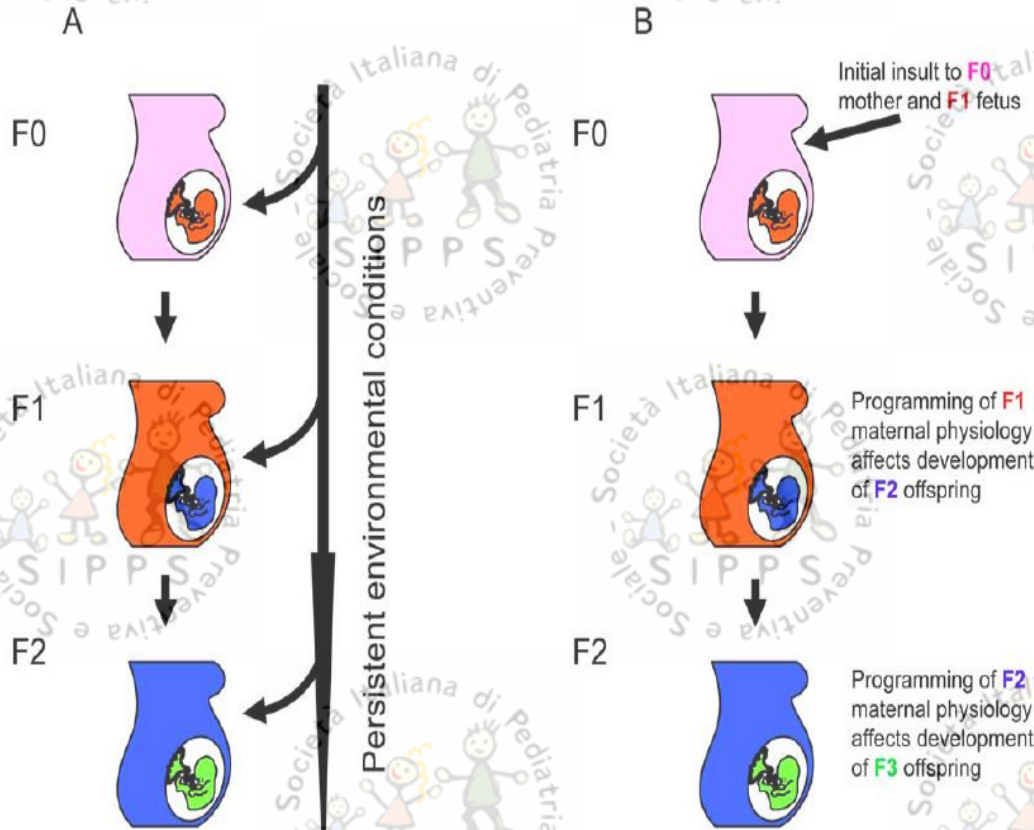
## INFLUENZA DEL DM MATERNO

GDM e rischio di sindrome metabolica

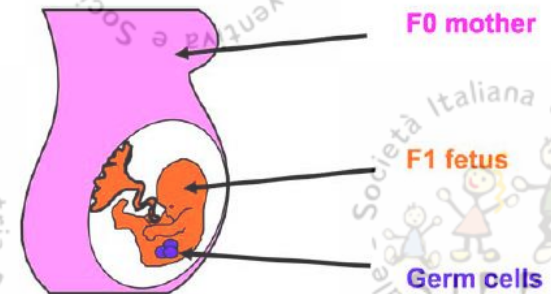


# IL PROGRAMMING INTRAUTERINO DELL'OBESITA'

## EFFETTO TRANSGENERAZIONALE



Gli effetti dei tratti metabolici alterati “programmati durante lo sviluppo precoce” non sono solo limitati alla generazione direttamente esposta ma **possono essere trasmessi anche alle generazioni successive**



DC Benyshek. *Am J Phys Anthropol*, 2013

AJ Drake, L Liu. *Trends Endocrinol Metab*, 2010



# NUTRIZIONE E SALUTE, TRA GENETICA ED EPIGENETICA

## SUMMARY

### ⇒ LA NUTRIGENOMICA

• Definizione - Basi della ricerca in campo nutrigenomico

Obiettivi

### ⇒ IL PROGRAMMING METABOLICO

• Definizione - Meccanismi patogenetici

### ⇒ IL PROGRAMMING METABOLICO DELL'OBESITÀ

• Epidemiologia - Fattori di rischio

### ⇒ IL PROGRAMMING INTRAUTERINO DELL'OBESITÀ

• Possibili meccanismi - Evidenze - Il programming intrauterino dell'appetito - Trasmissione intergenerazionale

### ⇒ IL PROGRAMMING POSTNATALE

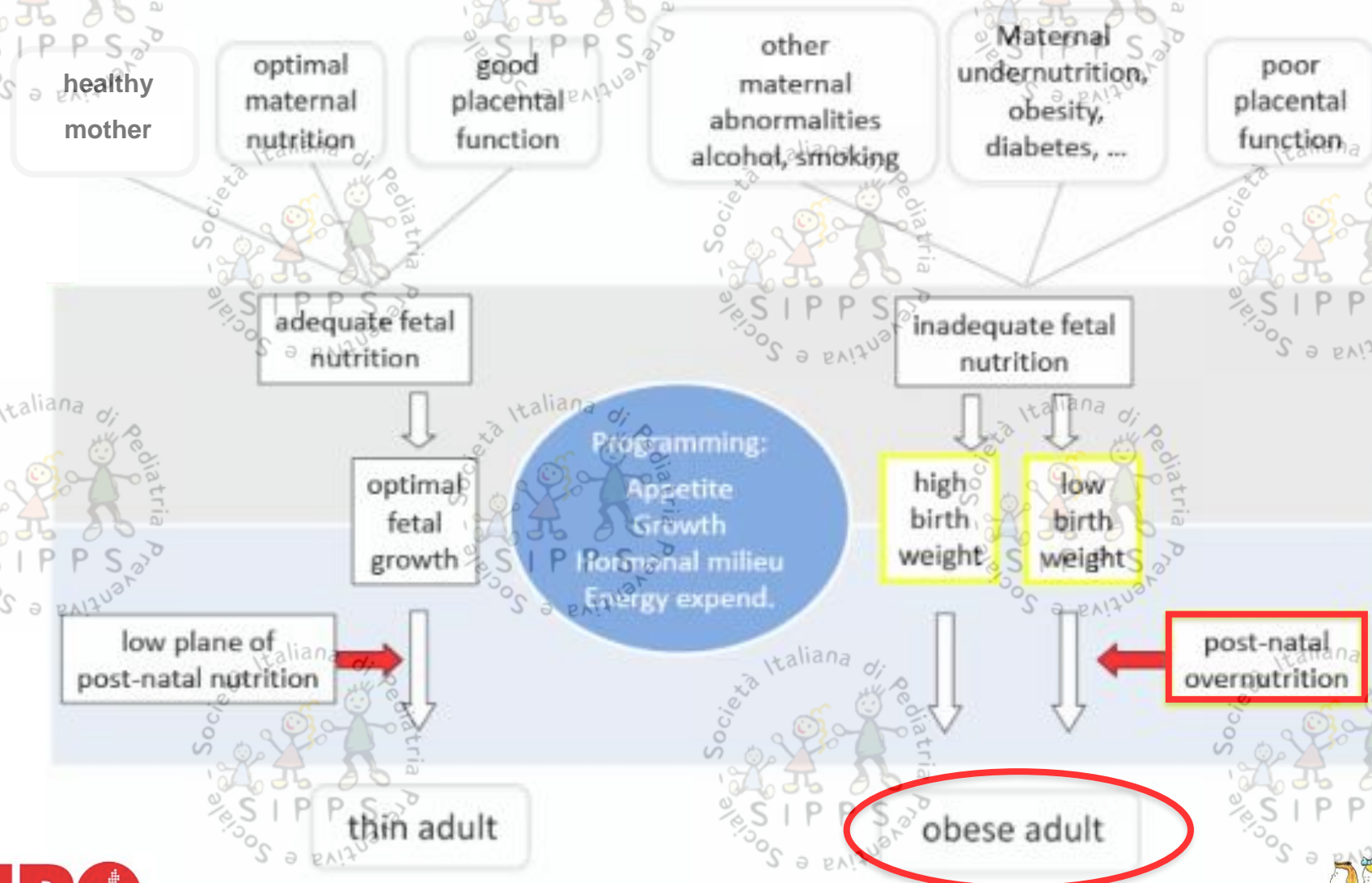
• Ruolo della nutrizione - L'allattamento al seno - Ipotesi patogenetiche - Proteine - Carboidrati - Lipidi

### ⇒ TAKE-HOME MESSAGES





# IL PROGRAMMING POSTNATALE DELL'OBESITA'





# IL PROGRAMMING POSTNATALE DELL'OBESITA'

## RUOLO DELLA NUTRIZIONE

### EVIDENZA CRESCENTE

Studi epidemiologici e sperimentali; primi studi controllati di intervento sui neonati

### BASI FISIOLOGICHE

Rapida crescita e differenziazione (il peso neonatale raddoppia in sole 21 sett.)

### POTENZIALE di PREVENZIONE

Possibilità di modulare l'apporto di substrati e la crescita

## EVIDENZE

**Rischio di infezioni e di allergie**

**Malattie autoimmuni**

Diabete mellito tipo 1, malattie infiammatorie intestinali, malattia celiaca

**Rischio cardiovascolare**

**Funzione neuronale e cerebrale**

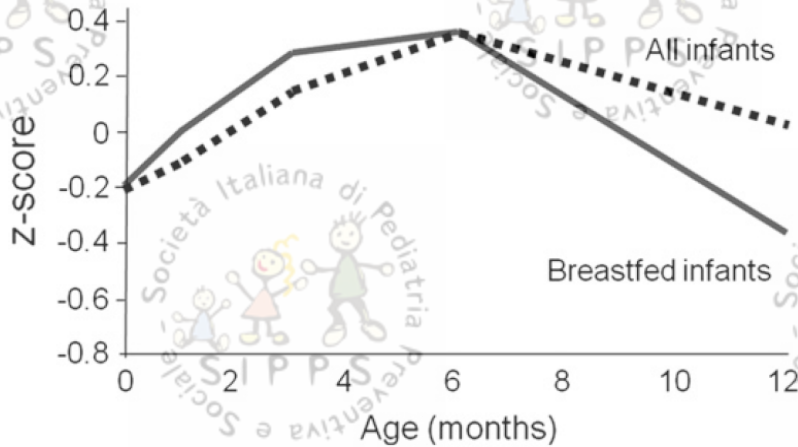
**Salute dell'osso**

**Obesità**



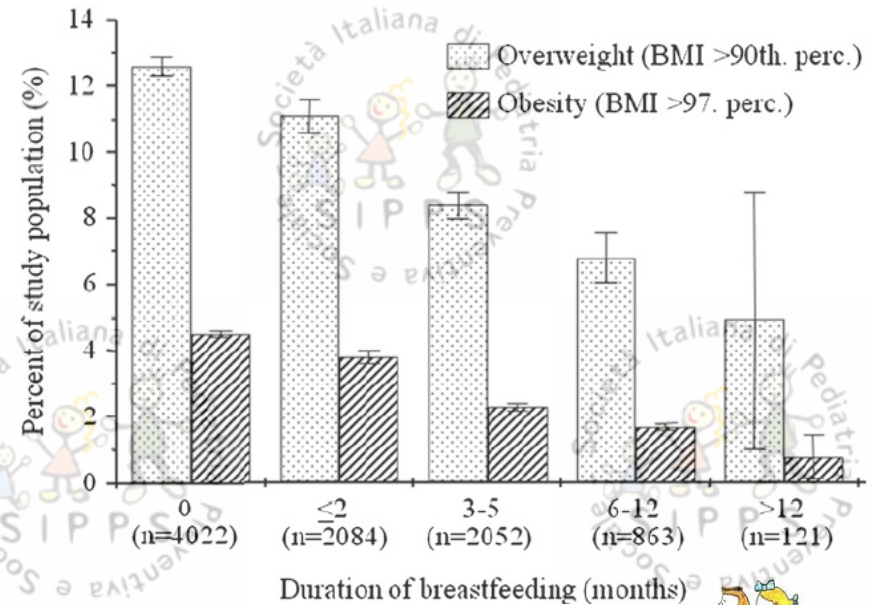
# IL PROGRAMMING POSTNATALE DELL'OBESITÀ'

**ALLATTAMENTO E  
RISCHIO DI OBESITÀ**



L'incremento ponderale nei primi 24 mesi di vita è il miglior predittore di sovrappeso in età scolare  
I bambini allattati artificialmente raggiungono un peso **MAGGIORE** a 1 anno di età

Relazione tra **DURATA** dell'allattamento al seno e prevalenza di obesità e sovrappeso



*B Koletzko et al. Am J Clin Nutr, 2009*

*CG Victora et al. J Nutr, 1998*

*R von Kries et al. BMJ, 1999*





# IL PROGRAMMING POSTNATALE DELL'OBESITA'

## PERCHÈ L'ALLATTAMENTO AL SENO PROTEGGE?

- Effetti sul comportamento, il gusto, la scelta alimentare
- Qualità dei lipidi
- Modulazione del microbiota intestinale
- Crescita precoce meno rapida
- Introito proteico più basso
- Molte altre ipotesi



**BREASTFEEDING**

It Rocks!

Interventi dietetici successivi portano a miglioramenti modesti a breve e medio termine

*Pediatrics, 2005*

**Meglio creare basi favorevoli con l'allattamento al seno, per raggiungere risultati SICURI che promuovano la prevenzione dell'obesità**



# IL PROGRAMMING POSTNATALE DELL'OBESITA'

## Early Nutrition: key hypothesis

**Fetal overnutrition**  
e.g. maternal obesity, high pregnancy weight gain, diet in pregnancy, gestational diabetes

**Postnatal overnutrition**  
e.g. overfeeding, short breast-feeding, excessive protein supply

Environment

Lifestyle

Genes

**Fuel mediated in utero hypothesis**

**Mismatch hypothesis**

**Fetal undernutrition & postnatal overnutrition**  
e.g. maternal malnutrition, placental dysfunction

**Adiposity/Diabetes**  
Visceral adiposity  
Metabolic syndrome  
Insulin resistance  
Hypertension, CHD, Stroke  
Asthma

**Accelerated postnatal growth hypothesis**



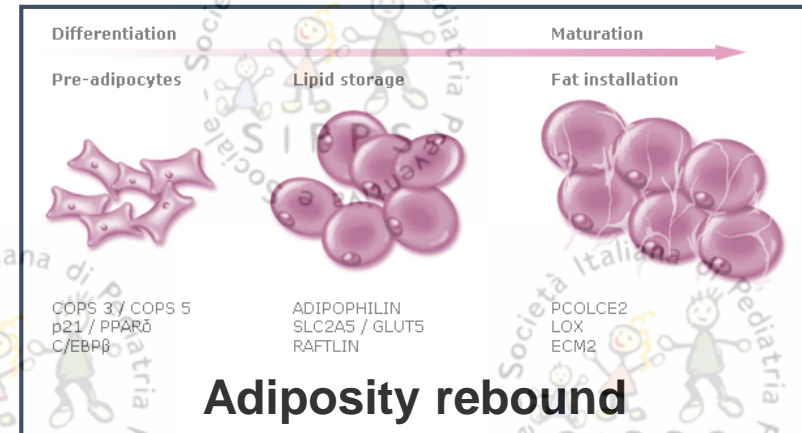
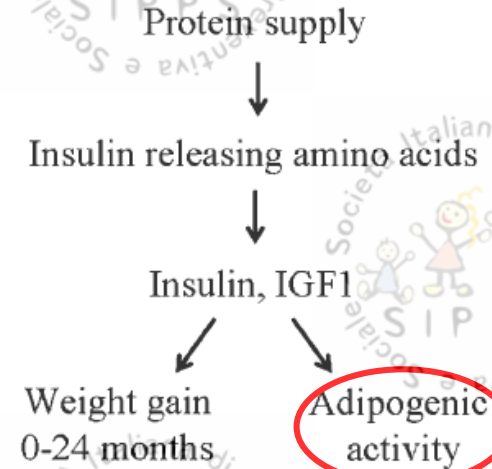
# IL PROGRAMMING POSTNATALE DELL'OBESITA'

## THE EARLY PROTEIN HYPOTHESIS

Un importante introito proteico, tale da eccedere il fabbisogno metabolico, può aumentare la secrezione insulinica e di **IGF-1** con conseguenti **aumento ponderale tra 0 e 24 mesi** e un aumento dell'**attività adipogenica**

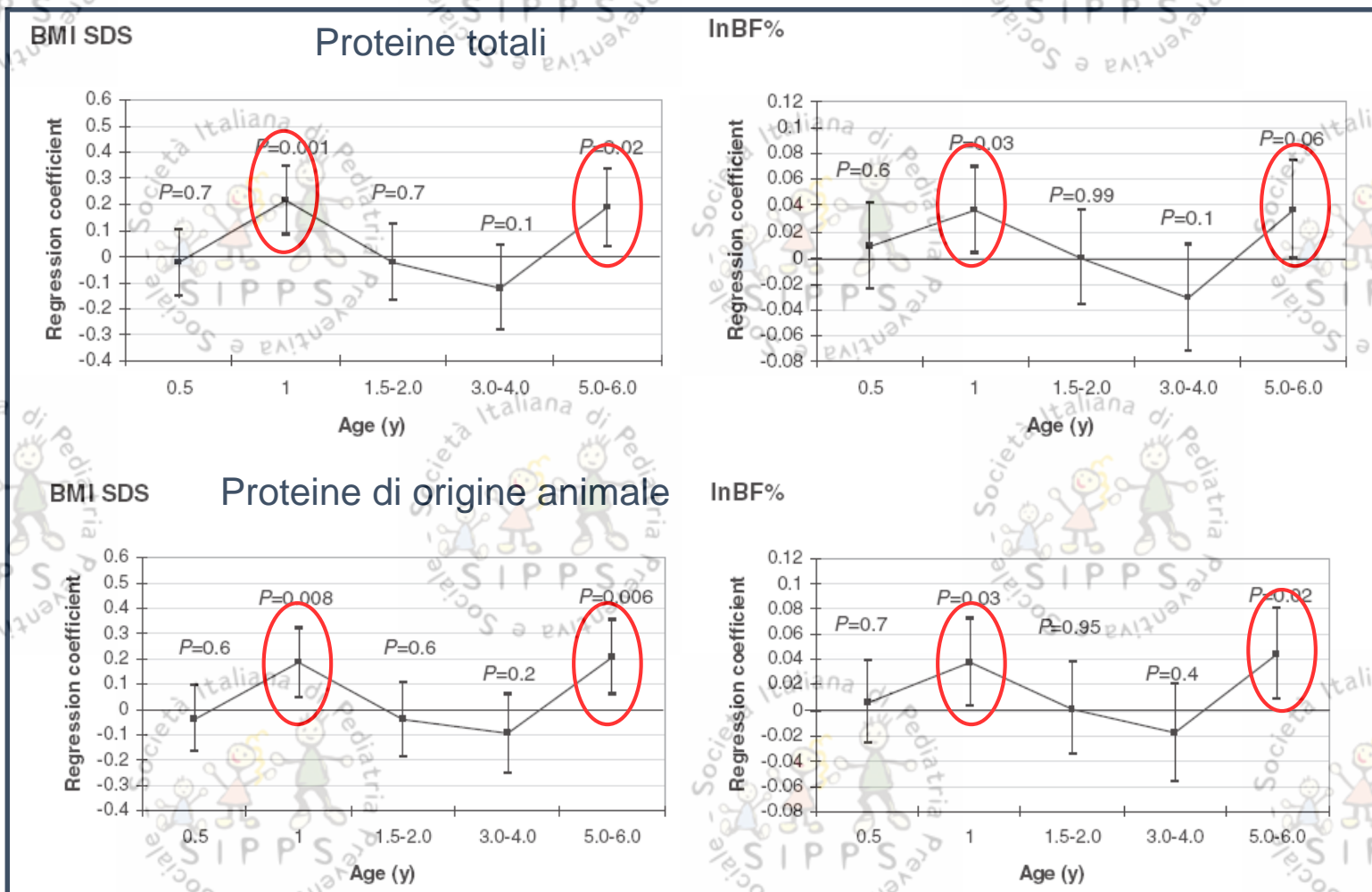
Il minor contenuto proteico del latte materno protegge dal rischio di sviluppare obesità riducendo il *weight gain*

Il carbonio contenuto negli aminoacidi in eccesso subisce lo stesso processo di ossidazione di carboidrati e grassi, trasformandosi in glicogeno e chetoni



# IL PROGRAMMING POSTNATALE DELL'OBESITA'

## THE EARLY PROTEIN HYPOTHESIS



# IL PROGRAMMING POSTNATALE DELL'OBESITA'



## THE EARLY NUTRITION PROGRAMMING PROJECT

Project Number: FOOD-CT-2005-007036

Acronym: EARNEST

### OBIETTIVO PRIMARIO

Studiare i **fattori di rischio precoci** per lo sviluppo di obesità.

Verificare se un diverso apporto di proteine durante il primo anno di vita, possa influenzare i parametri di crescita e il rischio di sviluppare successivamente obesità in età pediatrica

### *“Early protein hypothesis”*

Per verificare la “Early protein hypothesis” è stato deciso di utilizzare due formule a differente contenuto proteico

- Basso contenuto proteico: 1.8g/100kcal e 2.25g/100kcal per il latte di proseguimento

- Alto contenuto proteico: 3g/100kcal e 4.5g/100kcal per il latte di proseguimento





# IL PROGRAMMING POSTNATALE DELL'OBESITA'

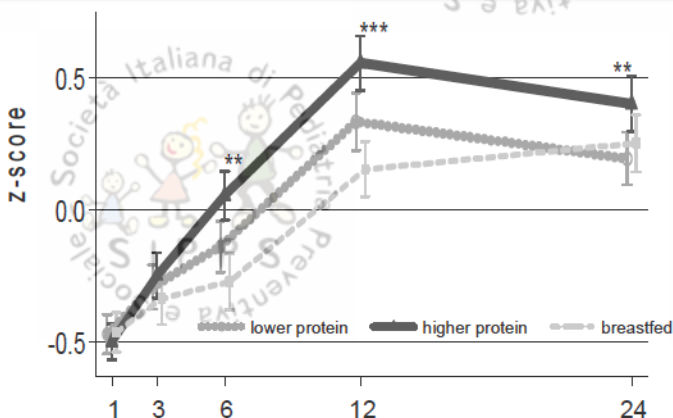
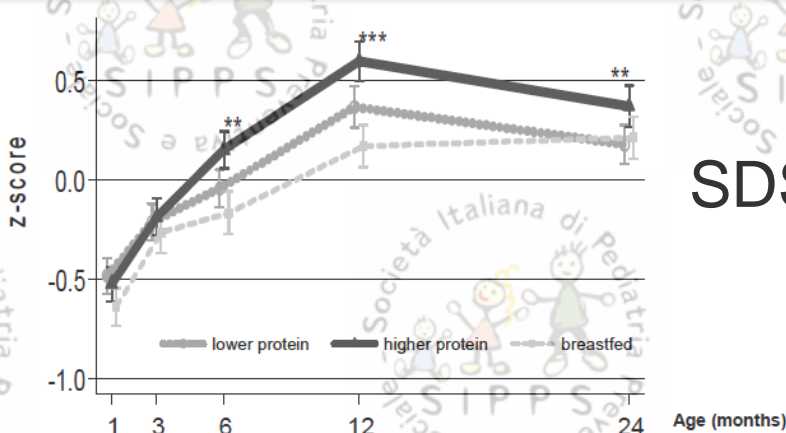


## THE EARLY NUTRITION PROGRAMMING PROJECT

Project Number: FOOD-CT-2005-007036

Acronym: EARNEST

RISULTATI



SDS BMI:  
↑ high protein

B Koletzko et al. Am J Clin Nutr, 2009



# IL PROGRAMMING POSTNATALE DELL'OBESITA'



www.metabolic-programmi

PO

- ✓ Eccessivo introito proteico con successivo aumento della predisposizione all'obesità
- ✓ Latte a maggiore concentrazione di **IGF-1** e **binding protein**
- ✓ Maggiore escrezione di IGF-1 in latte a contenuto proteico a 3 e 6 mesi (indice di maturazione)
- ✓ Osmolarità urinaria maggiore in gruppo a 3 mesi (**maggior carico renale**). Differenza significativa a 6 mesi (la dieta inizia a influenzare il carico renale)



e **IGF-1** e vita e

maggiore IGF-1

maggiore (maturazione)

contenuto proteico e maturazione differenzia non

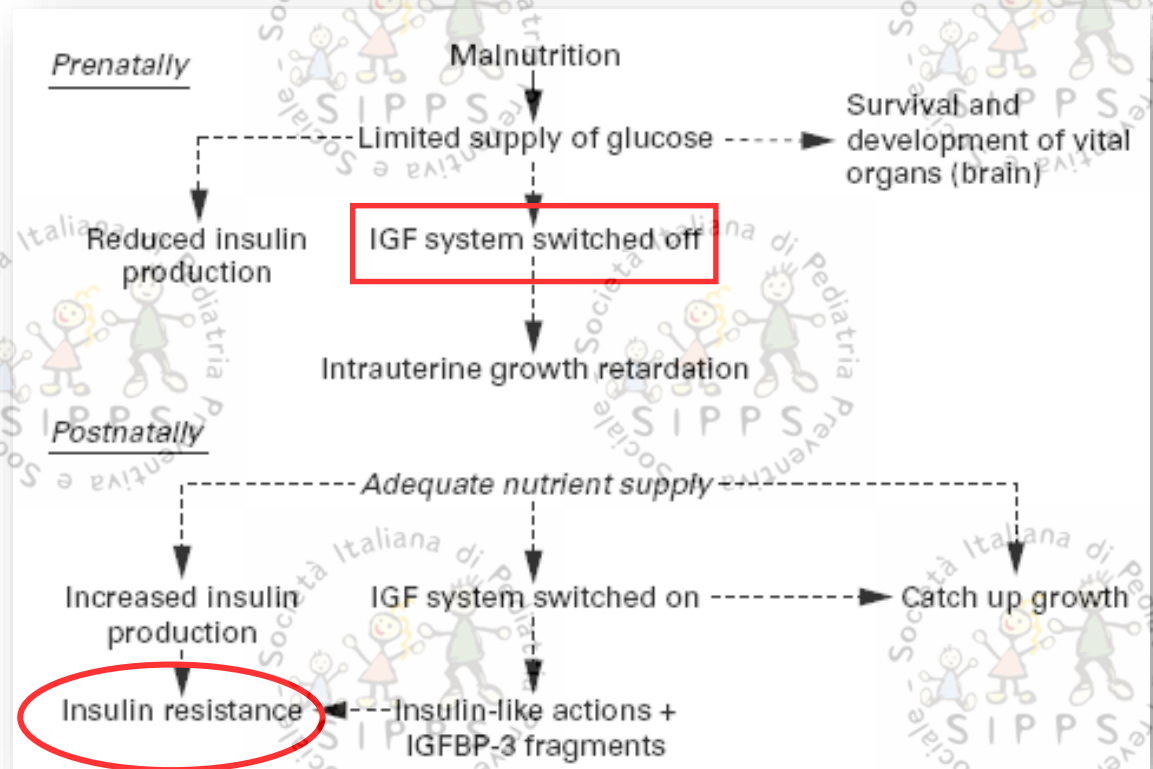


# IL PROGRAMMING POSTNATALE DELL'OBESITA'

## THE CATCH-UP GROWTH HYPOTHESIS

Un rapido recupero della crescita è associato a successivo sviluppo di obesità, insulino-resistenza e diabete mellito tipo 2 negli anni successivi e in età adulta

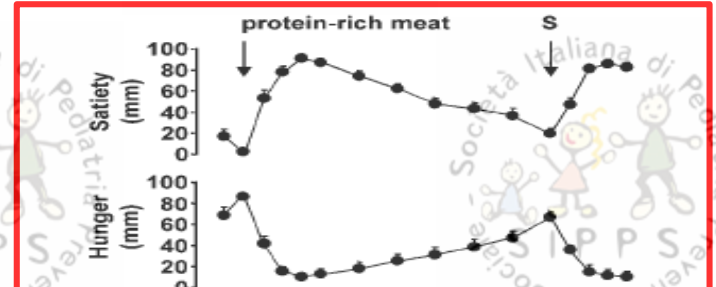
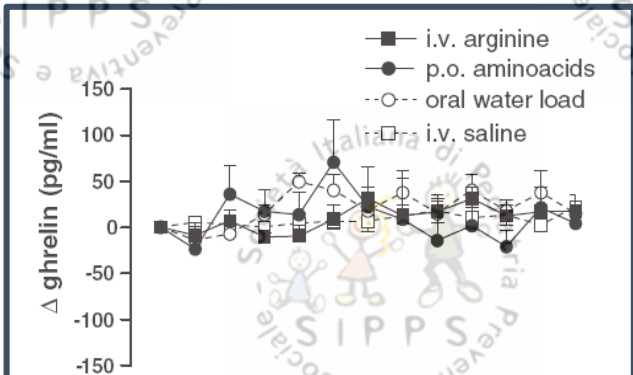
L'iperattivazione del sistema di IGF, rimasto quiescente durante la vita intrauterina per deviare il ristretto apporto di nutrienti dalla crescita alla sopravvivenza degli organi vitali, induce un adattamento metabolico con effetti a lungo termine



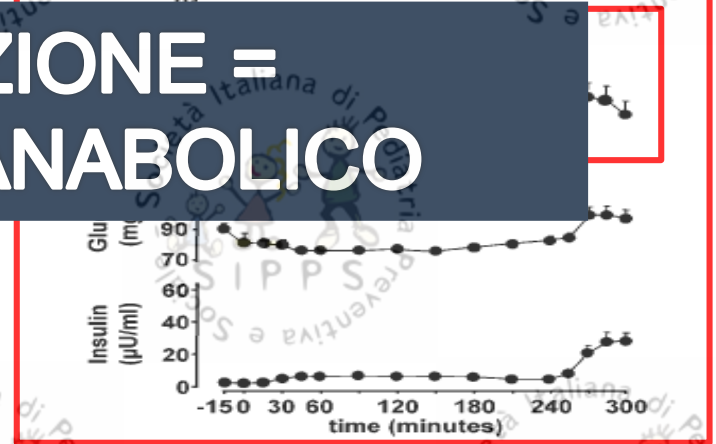
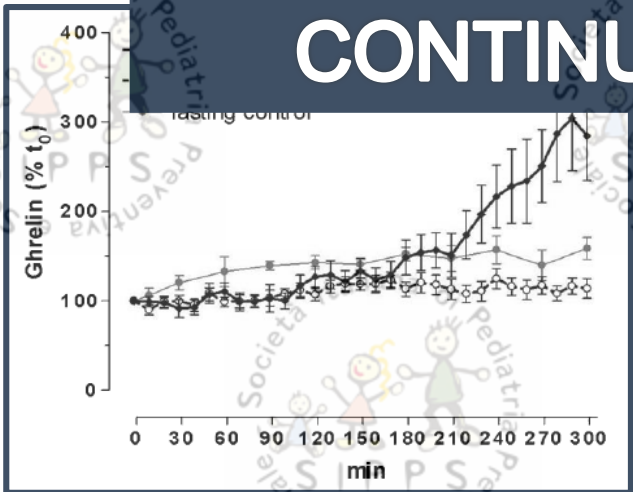
# IL PROGRAMMING POSTNATALE DELL'OBESITA'

## IPOSTESI ORMONALE

Ghrelin stimola l'appetito e aumenta l'assunzione di cibo nell'uomo



**MANCATA INIBIZIONE =  
CONTINUO DRIVE ANABOLICO**



**ghrelin  
aumentata**



# IL PROGRAMMING POSTNATALE DELL'OBESITA'

Tabella 1. LIVELLI DI ASSUNZIONE GIORNALIERI RACCOMANDATI DI NUTRIENTI PER LA POPOLAZIONE ITALIANA (LSA, I.P.N.), SOCIETÀ ITALIANA DI NUTRIZIONE UMANA, REVISIONE 1996

Categoria	Età (anni)(1)	Peso (kg)(2)	Proteine (g)(3)
Lattanti	0,5-1	7-10	15-19

Notevole riduzione degli apporti proteici raccomandati durante il primo anno di vita dal 1996 al 2012

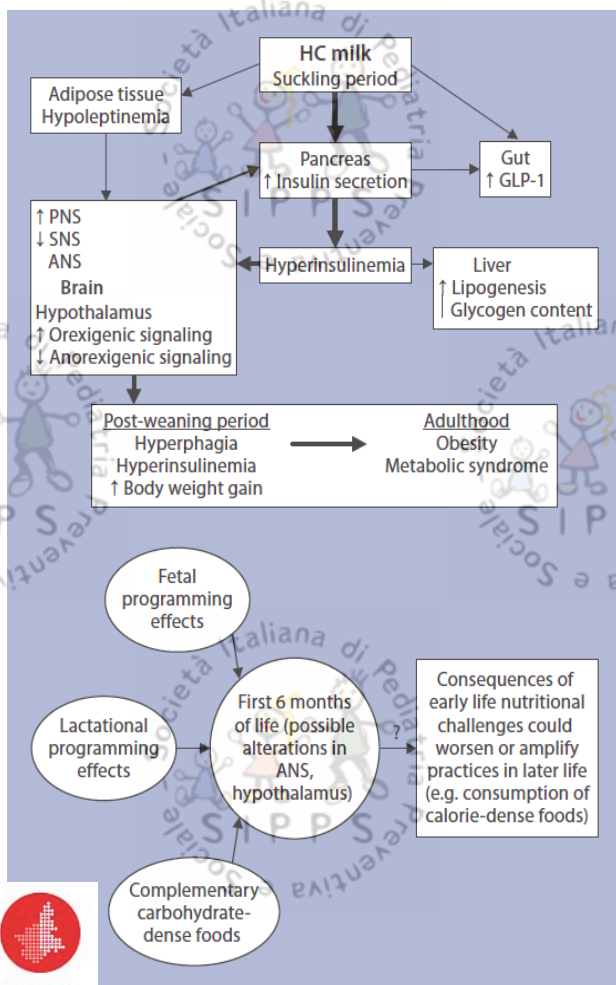
LARN 2012 - PROTEINE  
 APPORTI GIORNALIERI DI RIFERIMENTO PER LA POPOLAZIONE ITALIANA:  
 FABBISOGNO MEDIO (AR) E ASSUNZIONE RACCOMANDATA PER LA POPOLAZIONE (PRI)

	Età (anni)	Peso (kg)	AR (g/kg×die) (g/die)		PRI (g/kg×die) (g/die)	
	LATTANTI	0,5-0,99	8,6	1,11	9	1,32



# IL PROGRAMMING POSTNATALE DELL'OBESITA'

## Is carbohydrate intake in the first years of life related to future risk of NCDs?



Effetto dell'assunzione di elevate quantità di carboidrati nei primi mesi di vita su livelli di colesterolo totale, HDL e trigliceridi

Importante aumentare nei Paesi industrializzati l'assunzione di fibre e ridurre quella di zuccheri raffinati



**Prevenzione a lungo termine di obesità e malattie cardiovascolari**

MS Patel, M. Srinivasan. *Ann Nutr Metab*, 2011

H Niinikoski, S. Ruottinen. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2012

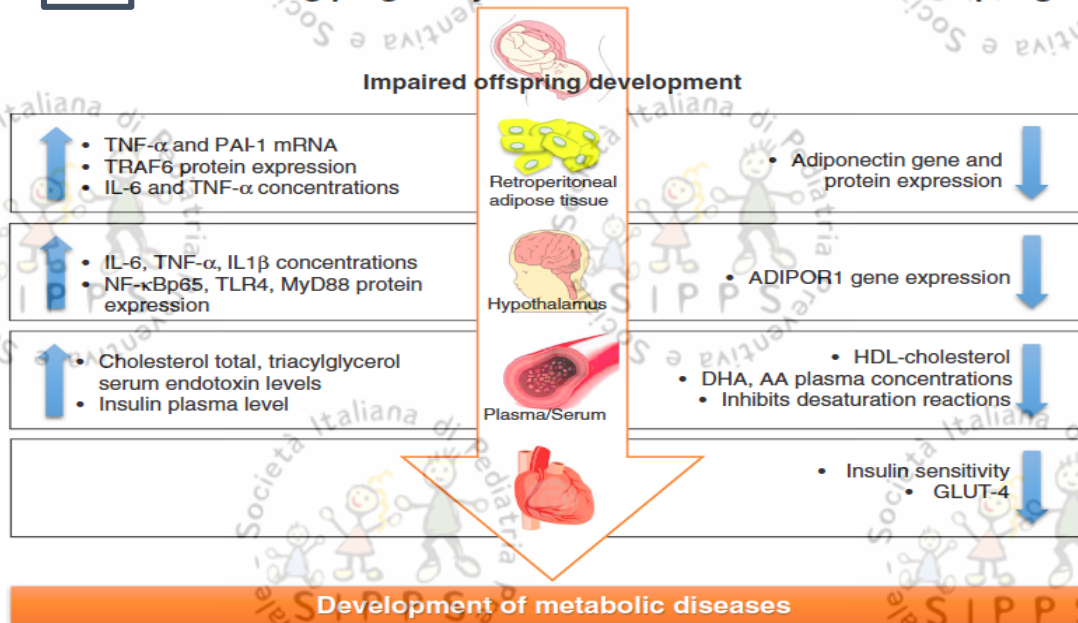


# IL PROGRAMMING POSTNATALE DELL'OBESITA'

## Role of fats in the first two years of life as related to later development of NCDs

Evidenze contrastanti sulla correlazione tra assunzione di grassi nei primi 6-24 mesi di vita e lo sviluppo di obesità

**TFA** intake during pregnancy and/or lactation leads in the offspring



Ruolo della qualità dei lipidi assunti

L'esposizione fetale e durante la prima infanzia a TFA aumenta il rischio di sviluppare malattie metaboliche mentre i PUFA hanno un ruolo protettivo



# NUTRIZIONE E SALUTE, TRA GENETICA ED EPIGENETICA

## SUMMARY

### ⇒ LA NUTRIGENOMICA

• Definizione - Basi della ricerca in campo nutrigenomico

Obiettivi

### ⇒ IL PROGRAMMING METABOLICO

• Definizione - Meccanismi patogenetici

### ⇒ IL PROGRAMMING METABOLICO DELL'OBESITÀ

• Epidemiologia - Fattori di rischio

### ⇒ IL PROGRAMMING INTRAUTERINO DELL'OBESITÀ

• Possibili meccanismi - Evidenze - Il programming intrauterino dell'appetito - Trasmissione intergenerazionale

### ⇒ IL PROGRAMMING POSTNATALE

• Ruolo della nutrizione - L'allattamento al seno - Ipotesi patogenetiche - Proteine - Carboidrati - Lipidi

### ⇒ TAKE-HOME MESSAGES



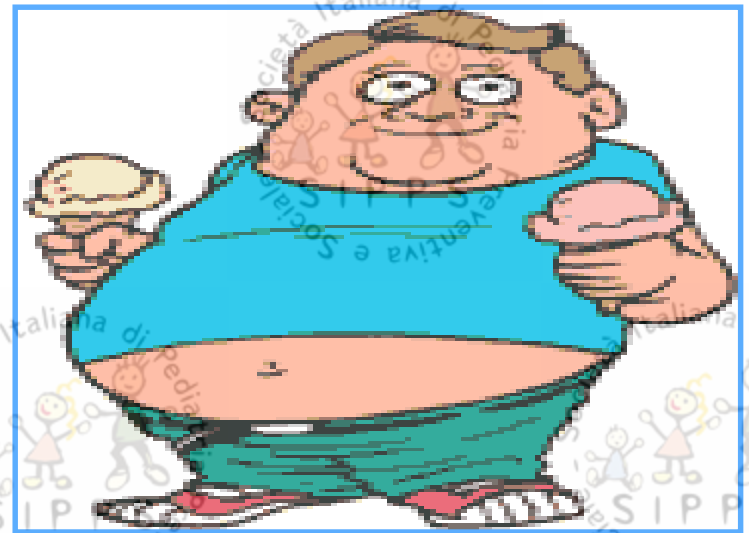


# NUTRIZIONE E SALUTE, TRA GENETICA ED EPIGENETICA

## TAKE-HOME MESSAGES

- In futuro, grazie alla nutrigenomica, si arriverà a diete personalizzate e ad adattare i nutrienti al singolo genotipo
- Crescenti evidenze suggeriscono il ruolo fondamentale di alcuni "modulatori metabolici" nel determinismo della salute a lungo termine (developmental programming)
- Nella patogenesi dell'obesità un ruolo chiave è svolto dal programming metabolico
- La nutrizione e lo stato di salute durante la gravidanza, l'allattamento e la prima infanzia hanno l'impatto maggiore sulla salute a lungo termine dell'individuo
- Una nuova sfida per il ginecologo e il pediatra : la prevenzione delle malattie non trasmissibili dell'adulto







# BREASTFEEDING

It Rocks!

# Ringraziamenti

**Simonetta Bellone  
Flavia Prodam  
Antonella Petri  
Silvia Savastio**

**Clinica Pediatrica  
Università del  
Piemonte Orientale,  
Novara, Italia**

**Giulia Genoni  
Enza Giglione  
Alice Monzani  
Matteo Castagno  
Agostina Marolda  
Sara Zanetta**

**Laboratorio di Pediatria**

**Marta Roccio  
Gillian Walker  
Stefania Moia  
Marilisa De Feudis**