

## DISORDINI COCLEO-VESTIBOLARI: COMPLESSITÀ FISIOPATOLOGICA E DIAGNOSTICA

### Alimentazione e danno endoteliale

Aldo Messina

*Dipartimento di Biopatologia e Biotecnologie Mediche e Forensi, Unità Operativa di Audiologia - direttore Prof. Enrico Martines - A.O.U. Policlinico "P. Giaccone", Palermo*

#### **M**essaggi chiave

1. L'eccessiva presenza di radicali liberi, prodotti dall'ossigeno molecolare, se non compensata dal sistema antiossidante endogeno, crea apoptosi cellulare.
2. I ROS, possedendo elettroni spaiati, sono gruppi molecolari in grado di danneggiare anche i GAGs del glicocalice endoteliale e di convertire NO (ossido nitrico) in NO<sub>2</sub> (diossido d'azoto) con inibizione formazione di ATP.
3. La perdita del glicocalice, provocando l'instaurarsi di fenomeni flogistici e l'esposizione delle cellule endoteliali al flusso ematico, determina adesione piastrinica, rilascio di fattori trombogenetici e riduzione dell'attività fibrinolitica.
4. Alcuni alimenti della dieta mediterranea svolgono azione protettiva anche sull'endotelio, contenendo sostanze antiossidanti (flavonoidi e carotenoidi, tra i quali l'astaxantina), fibre vegetali, acidi grassi polinsaturi, fitosteroli, microrganismi probiotici, polisaccaridi prebiotici e vitamine.
5. Le risorse bioalimentari regionali italiane (come quelle dell'isola di Ustica) rappresentano una notevole opportunità di assumere, con una dieta sana e antiossidante, una medicina naturale per cuore e arterie.

#### **R**adicali liberi e disfunzione endoteliale

La presenza di patologie quali aterosclerosi, diabete e vasculiti è causa di disfunzione endoteliale e attivazione di fenomeni protrombotici.

La perdita del glicocalice endoteliale, provocando l'instaurarsi di fenomeni flogistici e l'esposizione delle cellule endoteliali al flusso ematico, determina adesione piastrinica, rilascio di fattori trombogenetici e riduzione dell'attività fibrinolitica (vedi Box "Danno endoteliale: esiti nel distretto cocleo-vestibolare").

Nei vasi di animali sottoposti a dieta aterogena si determina la formazione della "stria lipidica", che precede la formazione dell'ateroma e si liberano sostanze inducenti il danno vascolare. Nelle arteriole si formano microaggregati leucocitari con occlusione vasale e ulteriore liberazione di radicali superossido che contribuiscono a determinare ulteriore danno endoteliale. L'eccessiva presenza di radicali liberi, prodotti dall'ossigeno molecolare, con elettroni spaiati e pertanto reattivi, se non compensata dal sistema antiossidante, crea apoptosi cellulare.

I radicali liberi, o ROS (Specie Reattive dell'Ossigeno), infatti, possedendo elettroni spaiati, sono gruppi molecolari in grado di danneggiare anche il glicocalice di

glicosaminoglicani (GAGs) e convertire NO (protossido d'azoto o ossido nitrico) in NO<sub>2</sub> (diossido d'azoto o perossido nitrico) con inibizione della formazione di adenosina trifosfato (ATP) - molecola che rappresenta la principale forma di accumulo di energia immediatamente disponibile in tutti gli organismi viventi - e conseguente apoptosi, proteolisi e azione mutagena sul DNA.

L'ossidazione, ovvero il trasferimento di uno o più elettroni, è la base chimica dello **stress ossidativo**, che può interessare tutti i tessuti e rappresenta un'entità importante nel caso delle malattie croniche cardiovascolari e di molte altre malattie croniche infiammatorie (Figura 1).



Legenda: PAI, inibitore del plasminogeno; CAM, molecole di adesione cellulare; NO, ossido nitrico

**Figura 1.** Lo stress ossidativo è la conseguenza di uno squilibrio ossido-riduttivo (*redox*) tra processi ossidanti e antiossidanti. A livello vascolare, ha un ruolo importante nell'attivazione di eventi aterotrombotici.

**I ROS sono prodotti in eccesso in presenza di vasculopatia.** In realtà, nelle fasi iniziali il glicocalice è in grado di mobilizzare dalla matrice endoteliale alcuni enzimi (es. mieloperossidasi) che riducono la biodisponibilità di NO, inibendone la conversione in NO<sub>2</sub> e il successivo danneggiamento dell'ATP.

Viceversa, la peculiarità della trombosi venosa è costituita dal fatto che essa si sviluppa su vasi privi di lesione endoteliale evidente, probabilmente a causa di un *rallentamento del flusso* che fa precipitare la fibrina. Spesso coesistono condizioni di *ipercoagulabilità* (frequenti in presenza di sindromi nefrosiche, cirrosi epatica, uso di anticoncezionali orali, interventi chirurgici). Il flusso è maggiormente rallentato nella concavità delle valvole che è la sede più frequente di fenomeni trombotici. Parametro fondamentale è la Pressione Venosa Transmurale (PTM) determinata dalla differenza tra la Pressione Interna Venosa e quella esterna tissutale. L'aumento della PTM sembrerebbe stirare le *junctions* tra le cellule endoteliali e causare il passaggio di colloidi ed eritrociti che inducono flogosi.

Esiste una variabilità interindividuale genica a tali insulti. Sappiamo che, se il flusso ematico laminare è benefico per l'endotelio, le turbolenze tipiche del reflusso venoso favoriscono l'adesione molecolare sull'endotelio. Recentemente è stata accertata l'azione dell'alterazione emodinamica sul gruppo di molecole denominate PAK che attivano il fattore nucleare KB, che a sua volta modula l'espressione genica di molecole infiammatorie. Nel trattamento flebologico, alla terapia compressiva (calze) e chirurgica si aggiungerà in futuro quella antinfiammatoria.

## **F**logosi endoteliale: il ruolo della dieta

Una dieta sbagliata determina e/o accelera flogosi cronica endoteliale e processi patologici e accorcia la lunghezza dei telomeri (strutture poste nella parte terminale del DNA che, consumandosi ad ogni duplicazione cellulare, rappresentano - come il marker delle nostre stampanti - i nostri "orologi biologici").

La teoria secondo cui lo stress ossidativo indotto dallo squilibrio tra la produzione di radicali liberi e la loro distruzione (da parte del sistema antiossidante endogeno) contribuisce all'invecchiamento e alla comparsa di più stati patologici infiammatori e degenerativi ad andamento cronico legati all'età ha costituito il punto di partenza per la formulazione di strategie di nutrizione e integrazione alimentare con antiossidanti, destinate a prevenire o rallentare la progressione di queste malattie.

L'importanza dell'alimentazione nel determinismo di queste patologie è tanto evidente che si è proposto di aggiungere ai *markers* bioumorali, già più volte descritti per evidenziare queste patologie, il monitoraggio della presenza nel sangue degli acidi grassi essenziali omega-3 ed omega-6, i più importanti acidi grassi polinsaturi di interesse alimentare.

### **Alimenti ad azione protettiva**

Vengono riconosciuti come alimenti ad azione protettiva quelli che contengono sostanze antiossidanti (flavonoidi e carotenoidi, tra i quali l'astaxantina), fibre vegetali, acidi grassi polinsaturi, fitosteroli, microrganismi probiotici, polisaccaridi prebiotici e vitamine.

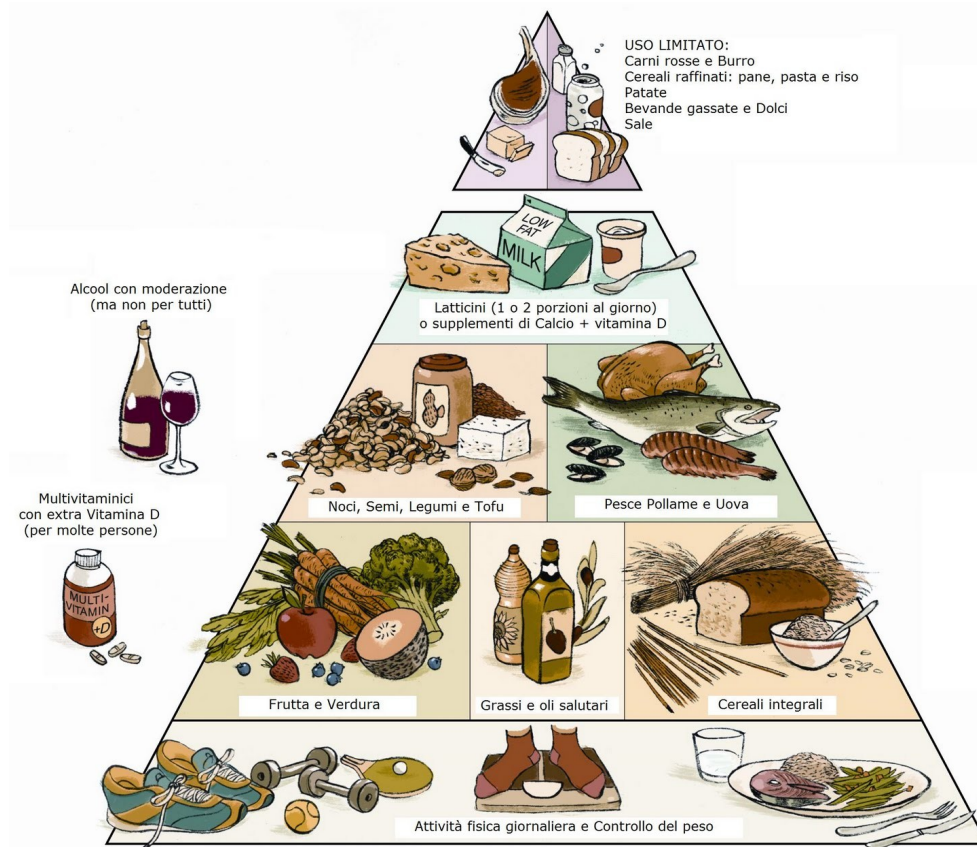
Nasce così il concetto di educazione alla salute, con il consiglio di limitare l'abuso di cibi potenzialmente tossici e promuovere l'uso di cibi selezionati.

Migliorano la funzione endoteliale l'esercizio fisico regolare (non strenuo), il consumo abituale di alimenti sani (ricchi in antiossidanti e fibre), il ridotto introito alimentare, una sana igiene dell'ambiente.

Per la nostra trattazione faremo riferimento prevalentemente agli effetti sul nostro organismo determinati dal consumo di *pesce mediterraneo*, del quale sono note le caratteristiche nutrizionali: valore nutritivo elevato per l'apporto di proteine ad alto valore biologico, migliore digeribilità rispetto alla carne di animali terrestri, maggiore apporto di vitamine A e D, iodio e fosforo, macroelemento costituente di ossa e denti e modulatore dell'equilibrio acido-base, che partecipa alla formazione delle molecole di RNA e DNA. Inoltre, la presenza di acido linoleico, acido arachidonico e degli acidi grassi omega-3 rendono il pesce un alimento in grado di contrastare gli effetti negativi derivanti dall'assunzione di colesterolo esogeno e di

favorire la formazione di colesterolo endogeno. Pertanto il consumo di pesce è indicato per prevenire il rischio di insorgenza di malattie cardiovascolari.

Il consumo di pesce è un elemento della dieta alimentare delle popolazioni mediterranee, studiata dallo statunitense dottor Ancel Keys che, a sua pubblicità, è morto all'età di 101 anni. Ufficiale medico, giunto in Sicilia con la seconda guerra mondiale, rimase impressionato dalla constatazione che gli anziani siciliani godevano ottima salute, pur vivendo in condizioni di povertà estrema. Cosa mangiavano? Pane, cipolla, olive, pomodoro, sarde, sgombri “vuope” e sarde salate. Il tutto accompagnato da un po' di vino, frutta e verdura. La denominò *dieta mediterranea* (Figura 2).



**Figura 2.** La piramide della dieta mediterranea “antiossidante” è un modello nutrizionale ispirato alle abitudini alimentari tradizionali dei paesi europei del bacino mediterraneo, in particolare Italia, Grecia e Spagna.

Perché mai una siffatta dieta potrebbe svolgere un ruolo nella nostra salute?

Probabilmente perché la dieta sarebbe ricca di elementi (antiossidanti) in grado di contrastare l’effetto delle normali sostanze tossiche(ossidanti) prodotte dal nostro metabolismo.

Tra gli alimenti “ad azione protettiva” vanno annoverati quelli che contengono sostanze antiossidanti (flavonoidi e carotenoidi, tra i quali l’astaxantina), fibre vegetali, acidi grassi polinsaturi, fitosteroli, microrganismi probiotici, polisaccaridi prebiotici e vitamine.

La nostra attenzione, in questa trattazione, ha il fine di evidenziare che alcuni alimenti prodotti nell’isola di Ustica (vedi Box “Parapandalo usticese: un gamberetto ricco di astaxantina antiossidante naturale”).

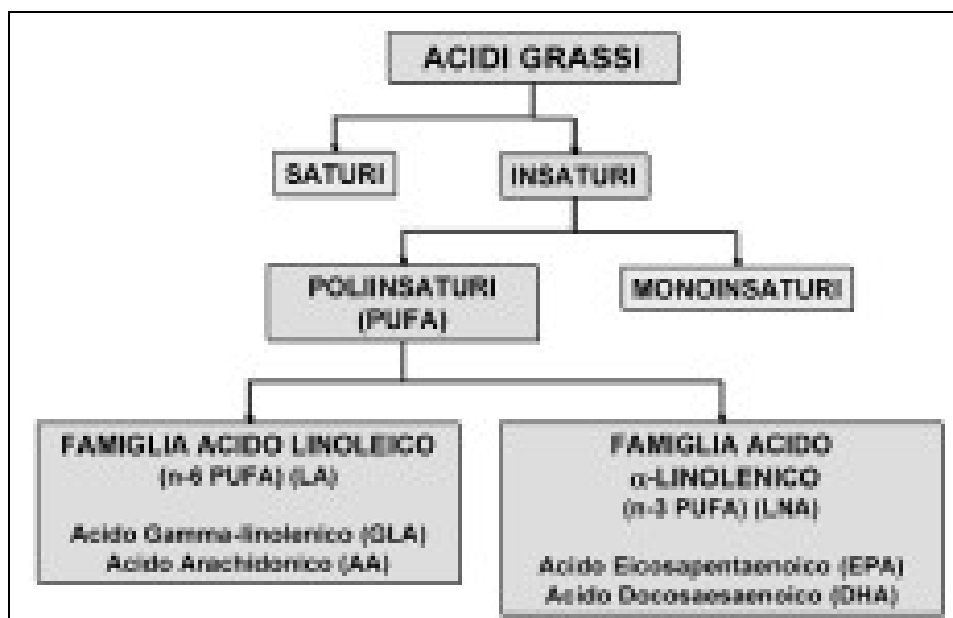
sono ricchi di:

- Omega-3
- Fitosteroli
- Carotenoidi
- Vitamine

### OMEGA-3 E OMEGA-6

Gli acidi grassi presenti in natura si distinguono, in base all’assenza o alla presenza di doppi legami, in saturi e insaturi, rispettivamente. Gli acidi grassi insaturi, a loro volta, si differenziano in monoinsaturi o in polinsaturi (PUFA, *Polysaturated Fatty Acid*) in relazione al numero di doppi legami presenti nella loro molecola (Figura 3).

Gli omega-3 sono acidi grassi polinsaturi - definiti essenziali, perché il nostro organismo non è in grado di sintetizzarli e devono essere assunti con la dieta - sono necessari per l’integrità delle membrane cellulari. Sono presenti in diversi tipi di pesce, negli olii di soia, oliva e girasole, nelle noci e nei legumi.



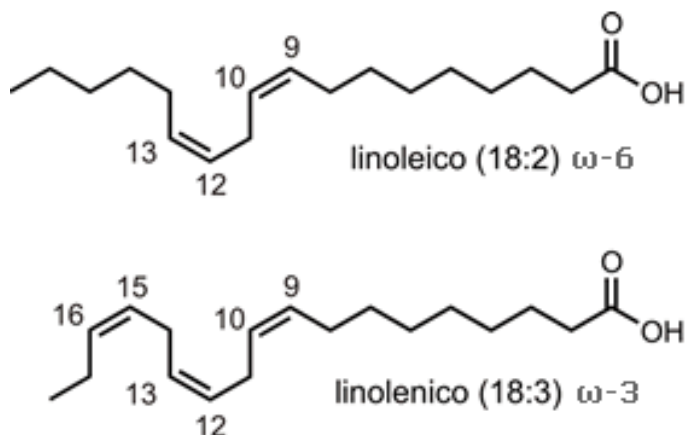
**Figura 3.** Classificazione degli acidi grassi.

Tra le patologie sensibili agli effetti salutistici degli omega-3 ricordiamo l'ipertensione, il diabete, l'ipertrigliceridemia e le malattie cardiovascolari (Tabella 1). Questi risultati sembrano essere confermati da uno studio dell'Istituto Mario Negri di Milano (Studio GISSI-Prevenzione).

**Tabella 1 - Effetti protettivi degli omega-3.**

- Azioni antiaggregante piastrinica (effetto antitrombotico).
- Controllo del livello plasmatici dei lipidi, soprattutto dei trigliceridi.
- Controllo della pressione arteriosa mantenendo fluide le membrane delle cellule e dando elasticità alle pareti arteriose.

Omega-3 e omega-6 sono disponibili in commercio come composti in formulazioni farmacologiche; il numero non indica la "potenza" della molecola ma la posizione chimica del "doppio legame" a partire dal Carbonio terminale detto appunto  $\omega$ , perché ultimo (Figura 4).



**Figura 4.** Struttura molecolare dell'acido linoleico (18:2)  $\omega$ -6 e dell'acido  $\alpha$ -linolenico (18:3)  $\omega$ -3.

È stata dimostrata l'efficacia farmacologia della molecola di sintesi nei casi di ipertrigliceridemia familiare o determinata da farmaci, tanto da far inserire il farmaco tra quelli rimborsabili dal Servizio Sanitario Nazionale.

In natura esistono essenzialmente tre tipi di omega-3: i principi PUFA n-3 contenuti quasi esclusivamente nel pesce sono l'EPA ed il DHA (acidi grassi a lunga catena) che si trovano soprattutto nel pesce, e l'ALA (acidi grassi a catena corta) che si trova anche in molti vegetali, come le noci, alcuni oli di semi e alcune verdure. La cosa importante è che l'organismo non è in grado di produrli autonomamente, per questo è fondamentale introdurli attraverso l'alimentazione. Gli effetti di questi due



omega-3 nel nostro organismo sono differenti: l'acido eicosapentaenoico EPA (C20 con 5 in saturazione) rappresenta per l'organismo il principio base per produrre particolari molecole (i cosiddetti "eicosanoidi"), dotate di azione antinfiammatoria, vasodilatatoria, antiaggregante (in grado, cioè, di bloccare l'aggregazione delle piastrine e quindi la formazione dei trombi). Il suo ruolo è quindi importante soprattutto nella prevenzione di molte malattie, e specificamente delle malattie cardiovascolari (come l'infarto miocardico), ma anche del cancro e delle malattie degenerative come l'Alzheimer. L'acido docosaesaenoico DHA (C22 con 6 in saturazione), invece, è soprattutto un componente strutturale essenziale di molti tessuti nobili del nostro organismo, e specie del tessuto nervoso: è quindi un "mattoncino" indispensabile per costruire, e mantenere in efficienza funzionale, organi come il cervello, la retina, ecc.

I LARN (*Livelli di Assunzione giornalieri Raccomandati di energia e Nutrienti per la popolazione italiana*) della Società Italiana di Nutrizione Umana (SINU) raccomandano nella dieta dell'adulto l'assunzione di 1,5 grammi di acidi omega-3, contenuti in pesci del nord e *pesci azzurri* (specie di pesci mediterranei caratterizzati da colorazione tendente al blu/verde sul dorso e argentea nella parte ventrale).

## FITOSTEROLI

I fitosteroli sono molecole di natura sterolica presenti nelle piante. Diminuiscono l'assorbimento del colesterolo. Hanno effetti di regolazione sulle cellule T-helper del sistema immunitario. Anche i fitosteroli possono essere assunti in formulazione farmacologica.

Hanno dimostrato una capacità di prevenzione nei tumori del colon retto, determinata dalla loro azione antinfiammatoria ed antiossidante (flavonoidi), nonché dalla capacità di ridurre le *aberrant crypt foci* (lignani). L'assunzione di fitosteroli riduce l'assorbimento di vitamine e pertanto occorre compensare il deficit con l'assunzione di integratori.

I fitosteroli sono composti organici ampiamente diffusi negli organismi vegetali; infatti le concentrazioni più alte si possono ritrovare negli oli di origine vegetale: olio extravergine d'oliva, olio di legno di pino, olio di semi di soia, olio di riso, olio di noci. Tra i vegetali i contenuti più elevati si riscontrano in broccoli, cavoletti di Bruxelles, cavolfiori, olive verdi e nere. Le cozze, in quanto organismi filtratori anche delle alghe, assorbono fitosteroli e possiedono lo stesso potere nutrizionale delle verdure. Purtroppo contengono molto colesterolo anche se, in parte, il fitosterolo in esse contenute riduce l'assorbimento di colesterolo.

Chimicamente sono simili al colesterolo (il quale è però presente solo negli organismi animali); le differenze sono localizzate principalmente nella struttura delle catene laterali, mentre la struttura centrale ad anello è comune a tutti gli steroli.

I fitosteroli sono comunemente presenti nella dieta umana; l'assunzione giornaliera dipende dal consumo qualitativo e quantitativo di vegetali: tipicamente essa è compresa tra i 100 ed i 400 mg di fitosteroli.

I fitosteroli ingeriti con la dieta vengono assorbiti solo in minima parte dal nostro organismo; l'assorbimento avviene a livello intestinale e con gli stessi meccanismi con i quali avviene l'assorbimento del colesterolo.

La loro importanza da un punto di vista nutrizionale è dovuta al fatto che essi hanno la capacità di diminuire i livelli plasmatici del colesterolo (Pelletier et al, 1995) poiché contrastano l'assorbimento intestinale del colesterolo assunto con la dieta e il riassorbimento (attraverso la circolazione enteroepatica) del colesterolo endogeno (passaggio chiave nella eliminazione del colesterolo); alcuni fitosteroli sono, inoltre, in grado di inibire la sintesi del colesterolo (Fernández, 2005).

Recenti studi (Quilez et al., 2003) hanno evidenziato la loro capacità di diminuire i livelli plasmatici di LDL, mentre sembra non abbiano effetti sui livelli plasmatici di HDL e trigliceridi, ed i loro potenziali effetti antitumorali (Rao e Janezic, 1992). I fitosteroli possono inoltre abbassare i livelli di alfa- e beta-carotene, licopene e vitamina E, probabilmente interferendo con i loro meccanismi di assorbimento intestinale, mentre sembra che non influenzino i livelli di vitamina A e vitamina D e l'assorbimento dei sali biliari.

**Secondo la *National Education Cholesterol Program*, un consumo giornaliero, unito ad un adeguato stile di vita, di circa 2 grammi di fitosteroli esterificati riduce le LDL plasmatiche di circa il 10%.**

## CAROTENOIDI

I carotenoidi sono pigmenti rinvenuti prevalentemente nelle piante ma anche in alcuni funghi e batteri. Il loro nome è determinato dal carotene, sostanza giallo arancio, identificata per la prima volta nel 1831 nelle carote. In particolare il *carotenoide licopene* è quello che dà il colore rosso al pomodoro, il *beta carotene* l'arancio delle carote, la *zeaxantina* al mais, la *crocetina* determina il giallo dello zafferano e la *luteina* il giallo spento delle foglie d'autunno.

Sono suddivisi in Caroteni (con molecole prive di ossigeno ed a prevalenza di idrogeno) e Xantofille (con molecole contenente ossigeno, tra essi la luteina e la zeaxantina). Il loro colore caratteristico (varia dal giallo all'arancio ed al rosso) è determinato dal fatto che all'interno delle catene che li costituiscono gli elettroni sono "liberi" di muoversi, determinando un ridotto assorbimento della luce ed il conseguente aumento della lunghezza d'onda della luce riflessa, che è quella che noi percepiamo.

Anche il variare del colore delle foglie con il variare delle stagioni è causato dalla presenza dei carotenoidi. Le foglie contengono sia clorofilla (verde), che carotenoidi (rossastri). Quando la pianta è nel massimo della vitalità prevale la clorofilla che ne determina il colore verde; con l'autunno, interrompendosi la crescita, si riduce la formazione di clorofilla e prevale il colore rossastro delle foglie autunnali.

Se nelle piante, organismi a fotosintesi, il ruolo dei carotenoidi è legato alla fotosintesi stessa, gli organismi non fotosintetici (tra i quali ovviamente anche l'uomo), non sono in grado di sintetizzare i carotenoidi e devono assumere con gli alimenti queste molecole che, come abbiamo detto, svolgono un ruolo importante



nei meccanismi anti-ossidativi. Sono pertanto fondamentali nell'eliminare i radicali liberi e nella regolazione del sistema immunitario.

I carotenoidi hanno un ruolo importante anche come elemento fondamentale della comunicazione tra animali. Ad esempio, il colore rosso della livrea dei fenicotteri, nel corteggiamento, dovuto proprio alla presenza di carotenoidi nell'organismo, è indice di benessere fisico. Anche le donne, come i fenicotteri, per corteggiare, usano dare una colorazione rossastra al loro volto, utilizzando il fard.

I carotenoidi regolano l'assorbimento dei raggi ultravioletti ed infrarossi, neutralizzano i radicali liberi ed in definitiva esplicano un'azione di protezione dal fotoinvecchiamento e dalla fotocarcinogenesi.

**Carotenoidi, Vitamina C ed E in sinergia svolgono un importante ruolo di neutralizzazione dei radicali liberi con riduzione delle patologie cardiovascolari.**

È nota l'azione di protezione dai radicali liberi formati durante i processi metabolici della visione esplicita dai carotenoidi (specie la luteina) sulla retina oculare. Il beta-carotene ha dimostrato anche capacità di stimolazione del sistema immunitario.

### **Astaxantina**

Esiste un carotenoide, con attività antiossidante 10 volte più potente del beta-carotene e da 100 a 500 volte della vitamina E ed è l'astaxantina, contenuta nel salmone e nei gamberetti, ai quali dà la colorazione rosa, e recentemente commercializzata anche in formulazione farmaceutica.

**L'astaxantina ha dimostrato la sua azione benefica sul sistema visivo, su quello immunitario, cardiovascolare (aumenta i livelli di LDL), digerente ed immunitario.** Inoltre, protegge l'organismo dai danni dei raggi ultravioletti. D'altronde alcuni di questi effetti dei carotenoidi sono noti a quanti sono invogliati all'assunzione di carote durante il periodo estivo.

### **VITAMINE**

Le vitamine sono nutrienti essenziali, la cui assunzione è necessaria, benché in quantità minime, per regolare i processi metabolici, agendo come coenzimi. È appena il caso di ricordare che l'enzima (etimologicamente  $\epsilon\nu\zeta\iota\mu\alpha$ , nel lievito - di birra) è un catalizzatore, cioè molecola in grado di accelerare i processi chimici. Come appunto fa il lievito. Esistono pertanto casi di carenza di vitamine, ipovitaminosi, ma anche fenomeni di ipervitaminosi, questi ultimi osservabili nei gruppi di vitamine (vitamine A, D, E, K) che, non essendo idrosolubili, non si sciolgono nelle urine e non possono essere eliminate se assunte in eccesso.

## **C**aratteristiche del pesce azzurro

Tutti i principi attivi illustrati sono contenuti in modo più o meno marcato nel *pesce azzurro* presente nei nostri mari, quali - per ricordarne alcuni - l'acciuga o alice, la sardina, la aguglia, la boga o "vuopa" (ottima a marzo la pasta con le uova di vuopa), il lampuca o "capone".

Far conoscere, con adeguata promozione dopo opportuni studi scientifici, il valore dei nostri prodotti biologici regionali oltre a migliorare il livello di salute della

colazione può risultare presto fonte di occupazione. I prodotti alimentari locali sono una parte importante del patrimonio produttivo e culturale di molte regioni ed una leva economica sulla quale basare locali politiche di sviluppo.

Per entrare nello specifico della realtà usticese, molti studi dimostrano l'azione benefica sul nostro organismo determinata dall'assunzione di pesce (Tabella 2).

### **Tabella 2. Principali caratteristiche nutrizionali del pesce**

- Presenta proteine ad alto valore biologico ed in grande quantità (anche fino al 20% del peso).
- I grassi che lo compongono risultano svolgere un'azione spesso addirittura benefica.
- È ricco di vitamine A, B1, B2, B6, B12, D, H e PP.
- Contiene molti minerali, come iodio, ferro, fluoro, potassio, rame: tutte sostanze di grande importanza per il metabolismo dell'organismo.
- La maggior parte dei pesci (tranne quelli più grassi) ha un ridotto contenuto calorico e di conseguenza, è molto utile per chi ha bisogno di perdere peso

Relativamente alle **malattie cardiache**, la ricerca ha messo in evidenza una riduzione del cosiddetto “colesterolo cattivo” LDL ed un aumento dell'HDL (“colesterolo buono”) nei soggetti che assumono pesce ricco di omega-3. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) raccomanda nei cardiopatici, l'assunzione di pesce con omega-3 almeno tre volte la settimana, in quanto la quota di HDL presente nel sangue è inversamente proporzionale al rischio di malattie coronariche.

Quali sono i pesci ricchi in omega 3? Tra i “nostri”, l'acciuga (1,7 g/100 g), la sardina (1,4 g/100 g), lo sgombro (1,0 g/100 g), il pescespada (0,7 g/100 g), il tonno (0,7 g/100 g) ed i gamberi (0,1 g/100 g).

Sul **diabete**, gli acidi grassi omega-3 sembrano possedere (le ricerche non sono ancora concluse) la capacità di migliorare il metabolismo del glucosio.

Alcuni studi su **cellule tumorali in vitro** e su alcune cavie nutrite con pesce ricco di omega-3, hanno messo in evidenza una parziale riduzione della progressione di alcuni tumori come quello del seno, della prostata, e dei tumori intestinali.

Tra gli elementi nutrizionali contenuti nel pesce alcuni, come il rame (Cu), meritano particolare attenzione. L'alimentazione ricca in rame sembra prevenire il morbo di Alzheimer. Il flusso di rame nel cervello riveste un ruolo finora non abbastanza evidenziato nei meccanismi di morte cellulare e pertanto nei meccanismi di memoria e di apprendimento, almeno secondo quanto esposto dai ricercatori della *Washington University School*. I risultati della loro ricerca suggeriscono che l'elemento Cu e la sua proteina trasportatrice la Atp7a, sono vitali per il pensiero umano. Variazioni nel processo di codifica dei geni per l'Atp7a, così come di altre proteine che permettono l'omeostasi del rame, potrebbero rendere conto, almeno in parte, delle differenze intellettive tra individui.

Utilizzando topi e ratti, si è potuto riscontrare che la proteina Atp7a trasporta il rame verso le sinapsi (i punti di incontro tra fibre nervose) neurali. In tali siti gli ioni

metallici influenzano importanti componenti che fanno sì che le connessioni siano più o meno stabili e veloci. La plasticità sinaptica influisce a sua volta sulla nostra capacità di ricordare e apprendere.

L'assunzione di pesce può prevenire anche i **danni da fumo**, essendo in esso contenuta la "taurina" che si è dimostrata capace di svolgere tale ruolo.

Recente l'interesse dei ricercatori e della farmacoepa per le sostanze antiossidanti (come l'astaxantina).

È anche vero che le proteine del pesce fresco non ben conservato, andando incontro a degenerazione, determinano la formazione di ittiovenenidi istamino-simili con conseguenze per la nostra salute oltre che sul piano gastroenterologico e su quello dermatologico. Ne è un esempio la formazione di aldeideformica nel pesce mal conservato. Il Ministero della Salute ha fissato che il valore di istamina nel pesce non deve superare le duecento parti per milione.

Altro problema è determinato da eventuali contaminanti microbiologici (più frequenti nei molluschi) da quelli chimici (piombo, mercurio, cadmio, idrocarburi) e recentemente da parassiti (ematodi).

Il mercurio presente nel pesce non deve superare i valori di 0,7 mg/kg. La storia ci ha infatti messo in guardia dai pericoli derivanti dalla contaminazione da mercurio del pesce da quando (1956) è nota la malattia di Minamata, scoperta per la prima volta in Giappone e causata dal rilascio di metilmercurio sversato ininterrottamente dal 1932 al 1968 nel mare da parte di un'industria chimica. Si tratta di una sindrome neurologica, causata da intossicazione acuta da mercurio, che provoca atassia e parestesie, deficit uditivo e visivo sino alla paralisi ed al coma.

I pesci contaminati dal mercurio entrato nella catena alimentare hanno causato l'avvelenamento degli abitanti del luogo. I decessi (inclusi quelli di cani, gatti e maiali) continuarono per più di 30 anni. Dal marzo 2001, circa 2.265 vittime sono state ufficialmente riconosciute (1.784 delle quali sono morte).

Anche l'eventuale presenza di piombo può essere molto pericolosa per la salute, determinando il quadro noto come "saturnismo". Nell'alchimia medievale, questo metallo veniva definito "saturno" dal nome del pianeta. Il quadro determina anemia emolitica, ittero. Relativamente all'intossicazione da piombo, vorrei ricordare che è pericolosa non solo l'assunzione (rara) di cibi contaminati, ma anche il contatto del cibo (specie se acido e corrosivo, come il succo di limone) con vasellami in terracotta che, per usura, hanno perso la protezione esterna. I vasellami in ceramica, se presentano anche minima usura del rivestimento, non vanno utilizzate per servire cibo.

### **Danno endoteliale: esiti nel distretto cocleo-vestibolare**

---

L'orecchio interno, in quanto organo altamente specializzato per le funzioni dell'udito e dell'equilibrio, è caratterizzato da un metabolismo ad elevato consumo energetico che richiede un regolare e adeguato apporto di ossigeno, garantito da una fine regolazione del flusso cerebro-vascolare, a cui partecipano meccanismi endotelio-dipendenti mediati dall'interfaccia del glicocalice del microcircolo cocleo-vestibolare.

È stato, infatti, recentemente accertato che il glicocalice, pellicola di proteoglicani e plasma-proteine assorbite (GAGs) che riveste il lume vascolare, è una struttura dinamica che funziona da interfaccia fra il flusso ematico e l'endotelio, in grado di modulare la permeabilità capillare rilevando lo *shear stress* emodinamico. I GAGs sono caratterizzati da gruppi solfato ( $SO_4^{2-}$ ) che conferiscono al lume endoteliale una carica negativa la cui densità è molto importante nella regolazione della permeabilità di parete. L'integrità di questa barriera anionica di cariche negative assicura, in condizioni fisiologiche, una risposta della parete vasale adeguata ai bisogni fisiologici nel tempo, attraverso il meccanismo di *signaling* dei segnali pressori, chimici ed enzimatici del flusso sanguigno.

**Il danno endoteliale indotto dalla degradazione del glicocalice di GAGs altera profondamente il meccanismo di autoregolazione del microcircolo:** infatti, l'iperpermeabilità vascolare, caratterizzata dall'adesione di leucociti e piastrine, costituendo lo stimolo di processi infiammatori che promuovono l'espressione genica di fattori di crescita e il rilascio di fattori pro-trombotici, provoca una modifica della perfusione di ossigeno ai tessuti, dei parametri emoreologici e del tono vascolare e, quindi, della emodinamica nel distretto circolatorio interessato dal danno

**Nel distretto cocleo-vestibolare**, tali condizioni possono compromettere il funzionamento delle strutture recettoriali (*hair cells*) e/o l'equilibrio del potenziale endococleare  $Na^+/K^+$  (sodio/potassio) fra perilinfa ed endolinfa (150-180 mV) che garantisce la corretta trasmissione dei segnali acustici.

In pazienti con acufeni e sordità bilaterale è stato accertato l'accumulo di mieloperossidasi (MPO) che caratterizza l'endotelio infiammato ed è caratteristico sia dei processi di proliferazione delle cellule muscolari lisce (VEGF) sia della degradazione della matrice extracellulare ad opera delle Metallo-Proteinasi (MMP) che avviano il rimodellamento vascolare in senso patologico. MPO è anche uno dei principali enzimi coinvolti nello squilibrio della bilancia NOx/ROS (ossidi di azoto/specie reattive dell'ossigeno) che si presenta tipicamente invertita nei pazienti con vestibulopatie correlate a scarso flusso cocleo-vestibolare, (stasi) per inibizione alla produzione di NO e prevalenza dei radicali liberi di ossigeno, associato a fenomeni ischemici che possono condurre a vertigini, acufeni, sordità improvvisa.

---

## Parapandalo usticese: un gamberetto ricco di astaxantina antiossidante naturale

Il *Parapandalo usticese*, noto come gamberetto rosa, vive in gruppi nelle grotte profonde e oscure (ad Ustica nella “Grotta dei gamberi”), anche in grandi quantità, in cavità scavate nel fango e in piccole grotte da 30-40 m fino a 900 m di profondità.



*Plesionika narval* nella “Grotta dei gamberi” di Ustica

Una recente ricerca sulla biochimica degli xenobiotici è stata condotta sul gamberetto rosa (parapandalo, *Plesionika narval*) di Ustica dal professor Alberto Felici, docente di biochimica degli alimenti applicata all’ambiente marino e agli alimenti di origine acquatica, della facoltà di veterinaria dell’Università di Camerino. Con il termine xenobiotico si definisce una sostanza chimica che è estranea al sistema biologico. La

categoria include i farmaci, i contaminanti ambientali, gli agenti cancerogeni, gli insetticidi, ma anche composti di origine naturale o che si originano per l’aggiunta di additivi chimici o in seguito alla cottura dei cibi. In rapporto alla loro natura e concentrazione, gli xenobiotici possono determinare effetti nocivi sull’uomo, sull’animale o in generale sugli ecosistemi. Premettiamo subito che la ricerca ha dimostrato l’assenza di xenobiotici sia nei gamberi che nella lenticchia usticese.

Lo studio condotto dal professor Felici ha dimostrato che il *Gamberetto di Ustica* contiene 0,9 mg/100 di astaxantina. A paragone, il salmone 0,2 mg/100 (quasi quattro volte meno). L’astaxantina rappresenta il 75% dei carotenoidi del gamberetto usticese.

I risultati ottenuti dal professor Felici evidenziano inoltre nel parapandalo usticese un buon contenuto proteico ed un basso livello lipidico. In ogni caso, la componente lipidica è caratterizzata da un alto contenuto in acidi grassi polinsaturi che risulta compreso tra 58% e 66% del totale.

L’analisi della componente polinsatura documenta nel gambero usticese un’elevata presenza di acidi grassi n-3 tra i quali EPA (acido eicosapentaenoico) e DHA (acido docosaesaenoico) (90% del totale).

Documentata dal professor Felici, infine, la presenza di sodio, potassio, magnesio, calcio, ferro e zinco. Nulla la presenza di xenobiotici inquinanti.

## Bibliografia

---

- Fernandez ML, West KL. Mechanisms by which dietary fatty acids modulate plasma lipids. *J. Nutr* 2005;135:2075-8.
- Guadagnino M, Felici A. Analisi preliminare delle proprietà nutrizionali di prodotti di origine animale e vegetale endemici dell' isola di Ustica. 2007
- Keys A, Anderson JT, Grande F. Serum cholesterol response to changes in the diet. IV. Particular saturated fatty acids in the diet. *Metabolism* 1965;14:776-84.
- Keys A. Seven countries. A multivariate analysis of diet and coronary heart disease. Cambridge and London, Harvard University press, 1980
- Macchia A, et al; GISSI-Prevenzione. [Left ventricular systolic dysfunction, total mortality, and sudden death in patients with myocardial infarction treated with n-3 polyunsaturated fatty acids.](#) *Eur J Heart Fail* 2005;7:904-9
- Pelletier X, Belbraouet S, Mirabel D, et al. A diet moderately enriched in phytosterols lowers plasma cholesterol concentrations in normocholesterolemic humans. *Annals of Nutrition and Metabolism* 1995;39:291-5.
- Quiles JL, Huertas JR, Ochoa JJ, Battino M, Mataix J, Mañas M. Dietary fat (virgin olive oil or sunflower oil) and physical training interactions on blood lipids in the rat. *Nutrition* 2003;19:363-8.
- Rao AV, Janezic SA. The role of dietary phytosterols in colon carcinogenesis. *Nutr Cancer* 1992;18:43-52.
- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report NIH Publication No. 02-5215. September 2002.

### Corrispondenza:

**Dott. Aldo Messina**, Responsabile Ambulatorio di Otoneurologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone", Palermo - Via del Vespro, 129 - 90127 Palermo  
email: [aldo\\_odecon@libero.it](mailto:aldo_odecon@libero.it)