



ADI ONLUS
Associazione Italiana
di Dietetica e Nutrizione Clinica



Certificata
per la qualità da



Dasa-Räger
EN ISO 9001:2015
IQ-0714-02

Rivista Italiana di Nutrizione e Metabolismo

GIUGNO 2020 ▪ VOLUME IV ▪ NUMERO 2

Spedizione in abbonamento postale - 70% - Filiale di Terni

Trimestrale Scientifico
dell'Associazione Italiana
di Dietetica e Nutrizione Clinica ADI



ADI ONLUS

Associazione Italiana
di Dietetica e Nutrizione Clinica



RIVISTA ITALIANA DI NUTRIZIONE E METABOLISMO

Trimestrale Scientifico dell'Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica ADI

DIRETTORE RESPONSABILE

Eugenio Del Toma

DIRETTORE SCIENTIFICO E REDAZIONE

Mario Parillo
Responsabile UOSD
Endocrinologia e
Malattie Dismetaboliche
Azienda Ospedaliera
S. Anna e S. Sebastiano, Caserta
Tel. 0823.232175
mparill@tin.it

SEGRETERIA DI REDAZIONE



Via Angelo da Orvieto, 36
05018 Orvieto (TR)
Tel. 0763.391751
Fax 0763.344880
info@viva-voce.it

CASA EDITRICE

Controstampa s.r.l.
via Luigi Galvani snc
Zona ind. Campomorino
Acquapendente (VT)

Reg. Trib. Viterbo N° 5/17 del 28/9/17
È vietata la riproduzione parziale o totale
di quanto pubblicato con qualsiasi mezzo
senza autorizzazione della redazione

Trimestrale scientifico dell'Associazione
Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica
per l'informazione sulle problematiche
di carattere dietologico,
nutrizionistico e di educazione alimentare

ADI ASSOCIAZIONE ITALIANA DI DIETETICA E NUTRIZIONE CLINICA - ONLUS

PRESIDENTE

Giuseppe Malfi (Cuneo)

PAST PRESIDENT

Antonio Caretto (Brindisi)

SEGRETARIO GENERALE

Carmela Bagnato (Matera)

VICE-SEGRETARIO GENERALE

Massimo Vincenzi (Faenza - RA)

TESORIERE

Filippo Valoriani (Modena)

CONSIGLIERI

Maria Grazia Carbonelli (Roma)

Odette Hassan (Roma)

Valeria Lagattolla (Bari)

Claudio Macca (Brescia)

Alessandra Teofrasti (Terni)

SEGRETERIA DELEGATA

VIVA VOCE

Via Angelo da Orvieto, 36
05018 Orvieto (TR)
Tel. 0763.393621 | Fax 0763.344880
segreteria@adiitalia.net
www.adiitalia.org

RESPONSABILI REGIONALI

Aloisi Romana (Calabria)

Maghetti Annalisa (Emilia Romagna)

Eletto Rocco Luigi (Basilicata)

Tubili Claudio (Lazio)

Carella Angelo Michele (Puglia)

Paolini Barbara (Toscana)

Pavan Pierpaolo (Veneto)

Grandone Ilenia (Umbria)

Di Berardino Paolo (Abruzzo)

Parillo Mario (Campania)

Pedrolli Carlo (Trentino)

Battino Maurizio (Marche)

Vigna Luisella (Lombardia)

Pintus Stefano (Sardegna)

Vinci Pierandrea (Friuli Venezia Giulia)

Tagliaferri Marco (Molise)

Morabito Santo (Sicilia)

Valenti Michelangelo (Liguria-Piemonte-Valle d'Aosta)

FONDAZIONE ADI

PRESIDENTE

Antonio Caretto

PAST PRESIDENT

Giuseppe Fatati

CDA

Santo Morabito

Maria Letizia Petroni

Stefano Pintus

Patrizia Zuliani



9 772532 796003



GIUGNO 2020 • VOLUME IV • NUMERO 2

EDITORIALE

INDICAZIONI ADI PER LA GESTIONE NUTRIZIONALE DEI PAZIENTI OSPEDALIZZATI AFFETTI DA COVID G. Malfi	3
IL POSSIBILE RUOLO DELLA SUPPLEMENTAZIONE DI ZINCO NEL TRATTAMENTO DELLA DERMATITE ATOPICA IN ETÀ PEDIATRICA G. Scidà, M. Arnone, V. Salerno, F. Saullo	5
PLEIOTROPISMO DELL'IRISINA. EVIDENZE SCIENTIFICHE DI UNA MOLECOLA PRODOTTA DALLA CELLULA MUSCOLARE DURANTE L'ESERCIZIO FISICO A. Calabrò, G. Pipicelli	7

RASSEGNA

ALLERGIE E INTOLLERANZE ALIMENTARI	
LE MOLECOLE HANNO RIVOLUZIONATO LA DIAGNOSTICA ALLERGOLOGICA G. Manzotti	11
INDIVIDUARE E GESTIRE LE INTOLLERANZE ALIMENTARI B. Paolini	12
VALUTAZIONE E TRATTAMENTO NUTRIZIONALE NEL PAZIENTE CON EPATOPATIA S. Bursi, F. Anzolin, S. Natale, L. Valeriani	15

ARTICOLO ORIGINALE

EMERGENZA COVID 19 E RETE DIETOLOGICA PROVINCIA AUTONOMA DI TRENTO C. Pedrolli	20
INFLUENZA DELL'ORDINE DI ASSUNZIONE DEI MACRONUTRIENTI DURANTE UN PASTO PRINCIPALE COMPLETO SULLA CURVA GLICEMICA POSTPRANDIALE IN SOGGETTI SANI I. Murro, M. F. Zerni, C. Di Noia, S. Paradiso, A. Lattanzio, F. Castellana, L. Lampignano, R. Zupo, G. De Pergola	24
CHOOSING WISELY INTERNATIONAL	32

LE AZIENDE INFORMANO

STATO NUTRIZIONALE E ADERENZA ALLA DIETA MEDITERRANEA DEI BAMBINI CELIACI A DIETA PRIVA DI GLUTINE E. Lionetti, N. Antonucci, M. Marinelli, B. Bartolomei, E. Franceschini, S. Gatti, G. N. Catassi, A. K. Verma, C. Monachesi, C. Catassi	35
---	----

INDICAZIONI ADI PER LA GESTIONE NUTRIZIONALE DEI PAZIENTI OSPEDALIZZATI AFFETTI DA COVID

G. Malfi

Presidente ADI

Direttore Medico S.C. Dietetica e Nutrizione Clinica, ASO Santa Croce e Carle, Cuneo

L'infezione da COVID-19 si manifesta, nelle sue forme che necessitano ricovero ospedaliero, come malattia ad andamento acuto con importante componente infiammatoria ed evoluzione frequente (10-15 %) in insufficienza respiratoria acuta, con necessità di ventilazione assistita.

Al momento non è ancora chiara la fisiopatologia della malattia che, comunque, si presenta con iperpiressia stato catabolico con compromissione della massa e dell'efficienza muscolare, aumentato fabbisogno energetico. Sono citati iporesia, alterazioni dello stato di coscienza, interessamento gastrointestinale con prevalente diarrea, talvolta nausea, vomito. Il conseguente stato di malnutrizione rischia di aggravarsi ulteriormente in terapia intensiva e ripercuotersi sulla fase di recupero successiva.

A ciò si aggiunge un sicuro incremento del consumo di substrati antiossidanti, legato alla severa componente infiammatoria, e alla necessaria ossigenoterapia.

La prognosi più sfavorevole si ha nei soggetti più anziani e affetti da comorbidità, soggetti notoriamente più fragili, frequentemente malnutriti e sarcopenici nei quali un corretto assessment nutrizionale e un suo adeguato trattamento hanno dimostrato, in altri contesti clinici, di ridurre complicanze, durata della degenza e migliorare la prognosi.

Per meglio inquadrare l'aspetto gestionale sotto il profilo nutrizionale, riteniamo sia opportuno fare alcune considerazioni, sia di tipo **clinico** che di tipo **organizzativo**.

Per quanto riguarda le prime, è necessario sottolineare come l'espressione clinica della malattia, nel paziente ospedalizzato, possa variare da forme che non necessitano di alcun supporto ventilatorio, forme che necessitano di NIV o di terapia intensiva. Frequente è l'uso della pronazione che può costituire una complicanza nella gestione di una nutrizione enterale.

Per quanto riguarda gli aspetti organizzativi, potrebbe essere necessario, in funzione dei contesti in cui si opera e delle risorse umane disponibili in questa fase emergenziale, semplificare i percorsi diagnostico-terapeutici rispetto a quelli utilizzati nella comune pratica clinica e non dimenticare l'assoluta necessità di ridurre il rischio di contagio al minor numero possibile di operatori sanitari, designando interventi terapeutici più facilmente gestibili a distanza.

Screening della malnutrizione. Per quanto sempre auspica-

bile l'identificazione dei soggetti maggiormente a rischio con test di screening validati (soggetti anziani, già sottopeso al momento del ricovero, oncologici, cronici con pluripatologie), è necessario considerare che la malattia di per sé costituisce un rischio di malnutrizione e impone comunque l'opportunità di intraprendere fin dall'inizio quanto necessario per ridurre il catabolismo proteico e il consumo di vitamine e oligoelementi.

MODALITÀ DI INTERVENTO.

Os. L'alimentazione per os deve essere ottimizzata, iniziando dalla composizione di base dei pasti, nei quali è auspicabile un incremento della concentrazione proteico-calorica.

Deve essere segnalata la disponibilità di usufruire di pasti a consistenza modificata, cremosa o semiliquida, destinati non solo a pazienti chiaramente disfagici, ma anche a tutti pazienti con difficoltà masticatorie e deglutitorie, facilmente affaticabili e dispnoici.

In tutti i pazienti è necessario garantire una supplementazione vitaminica e di oligoelementi. In particolare è opportuno un dosaggio della 25OHD e una sua supplementazione in caso di carenza.

La difficoltà ad effettuare una presa in carico individuale dei pazienti, associata a un sicuro incremento dei fabbisogni calorico-proteici può suggerire una **supplementazione sistematica** con integratori proteico-calorici (ONS) a densità energetica >1 kcal/ml con quota proteica di almeno 20 g /die. (ricordarsi di contenere la quota proteica nei pazienti con IRC)

Per gli stessi motivi, si suggerisce di adottare delle semplici modalità di intercettazione dei soggetti con alimentazione per os inferiore al 50% del pasto, nei quali aumentare la supplementazione con integratori orali.

Pur non esistendo evidenze a proposito, si raccomanda di raggiungere un apporto calorico di 25 kcal/kg peso/die (30 kcal /kg per pazienti severamente malnutriti) e un apporto proteico di almeno 1g/kg peso/die (1.0-1.2 g/kg/peso). **Si consiglia di utilizzare il peso attuale per i pazienti normopeso e il peso corporeo corretto per i pazienti in sovrappeso o obesi (peso corporeo ideale + 25% del peso attuale)**

In considerazione del fatto che nel corso della malattia si possono presentare alterazioni della motilità intestinale di tipo diarroico, in parte legate alla diretta azione del virus a livello

della mucosa intestinale, in parte come effetto collaterale di altre terapie farmacologiche, è stata ipotizzata l'efficacia di un integratore proteico-calorico contenente TGF- β 2 (Transforming Growth Factor β 2), una citochina ad attività antinfiammatoria, già utilizzata nelle malattie infiammatorie croniche intestinali.

Nei pazienti estubati è presente un'elevata incidenza di disfagia che può prolungarsi anche per settimane e che limita significativamente l'assunzione di nutrienti orali. Pertanto è raccomandabile una precoce valutazione della deglutizione associata alla modifica delle consistenze degli alimenti. Se l'alimentazione spontanea è ad elevato rischio di aspirazione può essere indicata una NE tramite SNG.

Nutrizione artificiale. I pazienti che non sono in grado di soddisfare i fabbisogni proteico-calorici con la sola alimentazione per os supplementata con gli ONS, devono essere avviati a nutrizione artificiale.

La **NUTRIZIONE ENTERALE (NE)** è sempre preferibile, quando attuabile. In casi particolari (disfagia con elevato rischio di aspirazione, nausea, vomito, pronazione) può essere opportuno valutare un accesso post-pilorico, dopo avere effettuato trattamento con farmaci procinetici.

Si raccomanda l'utilizzo di miscele con densità di 1.25 -1.5 kcal/ml. Concentrazioni superiori (2 kcal/ml) sarebbero da evitare (ritardato svuotamento gastrico, diarrea), se non in casi particolari in cui sia necessaria una maggiore restrizione idrica.

La **NUTRIZIONE PARENTERALE (NP)** di supporto alla NE deve essere considerata fino a quando non siano raggiunti i target nutrizionali desiderati. In tali casi l'entità della supplementazione dovrà essere valutata caso per caso.

Un minimo apporto di NE (250 ml nelle 24 ore) è sempre comunque consigliabile per mantenere il trofismo intestinale ed evitare la traslocazione batterica intestinale.

Qualora la NE non fosse comunque percorribile, una NP di supporto, anche periferica, può essere considerata in situazioni di un'alimentazione per os che non raggiunga i target nutrizionali prefissati.

Si ricorda il rischio di REFEEDING nelle fasi iniziali dell'alimentazione per os e della NA nei pazienti malnutriti.

Nei pazienti ventilati in terapia intensiva vale quanto già descritto nelle Linee Guida ESPEN 2019, che confermano l'opportunità di un incremento graduale della quota calorica nei primi 3 giorni di supporto, che non superi il 70% circa dell'Energy Expenditure (EE) con il raggiungimento del 80-100% solo dopo tale intervallo.

Anche la quota proteica dovrebbe essere raggiunta progressivamente per arrivare a circa 1.3 g/kg peso corporeo/die.

Anche in corso di Nutrizione Artificiale deve essere garantita la **supplementazione vitaminica e di oligoelementi**.

Per quanto riguarda le tipologie di substrati da utilizzare sia in enterale che parenterale, è razionale l'utilizzo degli acidi grassi omega-3, in quanto precursori di mediatori prostaglandinici, resolvine e protectine, con azione modulanti l'azione infiammatoria e conseguente riduzione dell'IL6.

Si raccomanda, oltre agli esami comunemente utilizzati in questo contesto clinico, la valutazione iniziale e periodica di alcuni **indici di sintesi proteica** (almeno 1 volta alla settimana transferrina, prealbumina), e di alcuni **indici carenziali** (ferro, zinco, folati, B12, 25 OHD, laddove possibile selenio, Vit A).

Da non dimenticare Na, K, Mg, P soprattutto nel rischio di sindrome da renutrizione e nella nutrizione artificiale.

Importante il dosaggio della trigliceridemia per monitorare l'apporto lipidico in nutrizione parenterale.

Utile, quando possibile, la valutazione periodica del grado di catabolismo proteico (azoturia)

IL POSSIBILE RUOLO DELLA SUPPLEMENTAZIONE DI ZINCO NEL TRATTAMENTO DELLA DERMATITE ATOPICA IN ETÀ PEDIATRICA

G. Scidà¹, M. Arnone², V. Salerno³, F. Saullo³

1. Dietista, Specialista in Scienze della Nutrizione Umana;

2. Dietista, Libero Professionista;

3. Farmacista, Centro Regionale di Farmacovigilanza Regione Calabria.

INTRODUZIONE

La dermatite atopica (DA), o Eczema Atopico, è una malattia infiammatoria cutanea pruriginosa a carattere cronico recidivante. È tipica della popolazione pediatrica e, nell'80% dei casi, presenta un esordio entro i primi 5 anni di vita¹. I sintomi principali sono eritema, edema, croste, essudato sieroso, escoriazione, lichenificazione, secchezza cutanea. Nell'ultimo ventennio, nella maggior parte dei paesi industrializzati, si è verificato un costante aumento della prevalenza di DA, tanto da raggiungere in alcuni stati dell'Europa occidentale un'incidenza del 20% nella popolazione pediatrica^{2,3}. La DA si presenta in forma lieve nel 70-80% dei casi, mentre, il restante 20% soffre di una forma dall'intensità che va dalla moderata alla severa. Le forme severe impattano fortemente sulla qualità di vita del bambino e dei familiari, determinando nei casi più gravi complicanze come infezioni ricorrenti⁴, scarsa crescita, grave malnutrizione o deficit di oligoelementi⁵. L'eziopatogenesi è multifattoriale e prevede una componente genetica associata ad un'alterata funzione della barriera cutanea che, a causa alla presenza di fattori immunitari (allergeni) e non immunitari (stress, ambiente ecc.), determina infiammazione e manifestazione del danno cutaneo. Il trattamento della DA prevede applicazioni regolari di emollienti per contrastare la secchezza cutanea e l'uso di brevi cicli di corticosteroidi topici. I corticosteroidi topici, a causa del loro potenziale effetto collaterale (assottigliamento della pelle e la soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene), non possono essere utilizzati a lungo termine per controllare la DA. Negli ultimi anni vari sono stati gli studi sull'utilizzo di agenti alternativi ai corticosteroidi per il trattamento delle malattie infiammatorie cutanee, grande interesse ha suscitato il possibile ruolo della supplementazione di zinco, viste le numerose evidenze circa i suoi effetti immunomodulatori.

LO ZINCO

Lo zinco è un micronutriente essenziale per tutti gli organismi viventi, nel corpo umano la sua quantità varia dai 2 ai 3 g (con quantità maggiori negli uomini rispetto alle donne), di questi circa il 57% è presente nel muscolo scheletrico, il 29% nelle ossa e l'11% è diviso tra fegato e cute; il cuore ed il plasma sanguigno possono arrivare a contenere rispettivamente lo 0,4% e lo 0,1% dello zinco corporeo^{7,8}.

Le fonti alimentari più ricche di zinco sono soprattutto gli ali-

menti di origine animale come carne, uova, pesce, crostacei, latte e derivati. Le concentrazioni di zinco nei vegetali varia in base ai livelli del minerale nel terreno di coltivazione, inoltre, la biodisponibilità dipende dalla presenza di fitati⁹, i vegetali più ricchi di zinco sono: la crusca di grano, i legumi e la frutta secca.

Un'assunzione insufficiente, una riduzione dell'assorbimento o aumentate perdite di questo micronutriente possono determinare una carenza con ripercussioni sulle normali funzioni fisiologiche del corpo. Infatti, la grave carenza di zinco può determinare anemia e disfunzioni neuronali.

Lo zinco assolve svariate funzioni, è essenziale per il funzionamento di molti enzimi e di alcuni mediatori cellulari, contribuisce alla stabilizzazione della membrana cellulare e regola l'apoptosi da parte dei linfociti sia in vivo che in vitro. Il ruolo svolto dallo zinco nell'integrità del sistema immunitario è ben conosciuto¹⁰, vari studi dimostrano che la sua carenza amplifica l'infiammazione nelle malattie autoimmuni ed allergiche¹¹.

ZINCO E DERMATITE ATOPICA

Negli ultimi anni vari studi scientifici hanno investigato su una possibile associazione tra DA, specie se di grado severo e bassi livelli di zinco nell'organismo.

Vari studi caso-controllo hanno dimostrato che i livelli di zinco in bambini affetti da DA sono inferiori rispetto a quelli dei controlli^{11,12,13,14}.

In particolare, in uno di questi studi, la somministrazione di supplementi orali di zinco (12mg/die assunti per 8 settimane) ha mostrato il miglioramento della TEWL (Transepidermal Water Loss), parametro che riflette l'integrità della funzione di "barriera cutanea", e della VAS (Visual Analogical Scale) scala analogico-visiva per la valutazione del prurito e dei disturbi del sonno che caratterizzano questa patologia¹⁴.

Un recente studio retrospettivo condotto su 168 bambini; 89 maschi (53%) e 79 (47%) femmine, età media 3 anni e 3 mesi; affetti da dermatite atopica da moderata a severa, ha evidenziato che è presente una carenza di zinco nel 25% di questi bambini.

Il deficit di zinco non ha mostrato significative differenze in termini di: genere, età o presenza di altre allergie, ma ha evidenziato che la forma severa di DA, così come le alte concentrazioni di IgE sono associate a livelli più bassi del micronutriente¹⁵.

La percentuale di piccoli pazienti con DA grave (SCORAD > 40) era significativamente più elevata nel gruppo con deficit di zinco.

L'esatto ruolo dello zinco nell'immunopatologia della DA non è ancora ben definito, probabilmente è coinvolto nella regolazione della risposta immunitaria.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

La supplementazione di zinco ha mostrato di poter ripristinare i meccanismi regolatori della risposta immunitaria.

Il deficit di zinco è comune nei bambini affetti da DA, in una dermatite atopica grave, in cui una terapia standard è scarsamente reattiva, la supplementazione orale di zinco potrebbe contribuire a ridurre la gravità della malattia. Tale beneficio probabilmente è giustificato dall'azione antiinfiammatoria che lo zinco sembra avere su diverse vie dell'infiammazione che coinvolgono sia l'immunità innata che adattativa. Inoltre, è stato inoltre dimostrato come questo micronutriente riduce la chemiotassi dei neutrofili¹⁶, inibisce l'attività delle cellule T helper-17¹⁷ e down-regola l'espressione di Toll-like receptor-2 dai cheratinociti¹⁸.

Si auspica che gli studi futuri dimostrino il ruolo dello zinco nella DA, affinché possa rappresentare una terapia aggiuntiva rispetto a quella farmacologica tradizionale.

Bibliografia

- Williams HC. Inflammatory skin diseases I: atopic dermatitis. In: Williams HC, Strachan DP, eds. *The Challenge of Dermato-Epidemiology*. Boca Raton, FL: CRC Press Inc; 1997:131
- Société française de dermatologie. Prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant. *Ann. Dermatol Vénéréol* 2005;132:5-290.
- Akdis CA, Akdis M, Bieber T, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *J. Allergy Clin Immunol* 2006;118(1):152-69.
- Kim KH. Clinical pearls from atopic dermatitis and its infectious complications. *Br J Dermatol* 2014; 170 (Suppl 1):25-30.
- Toyran M, Kaymak M, Vezir E et al. Trace element levels in children with atopic dermatitis. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2012; 22(5):341-344.
- Dhaliwal S, Nguyen M, Vaughn AR et al. Effects of Zinc Supplementation on Inflammatory Skin Diseases: A Systematic Review of the Clinical Evidence. *Am J Clin Dermatol*. 2020 Feb;21(1):21-39.
- King JC, Shames DM, Woodhouse LR. Zinc homeostasis in humans. *J Nutr* 2000; 130: 1360S-6S.
- Jackson MJ. Physiology of Zinc: general aspects. In: Mills CF, Editor. *Zinc in human biology*. London: Springer; 1989. p 1-14.
- Sinu. LARN, IV Revisione; 2014. p. 566-567
- Weiss G, Carver PL. The role of divalent metals for infectious disease susceptibility and outcome. *Clin Microbiol Infect*. 2017; pii:S1198-743X(17)30051-4
- Maywald M, Wessels I, Rink L. Zinc Signals and Immunity. *Int J Mol Sci* 2017. doi:10.3390/ijms18102222.
- Société française de dermatologie. Prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant. *Ann. Dermatol Vénéréol* 2005;132:5-290.
- Akdis CA, Akdis M, Bieber T, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *J. Allergy Clin Immunol* 2006;118(1):152-69.
- Jeong Eun Kim, Seo Rye Yoo, Myeong Gil Jeong, Joo Yeon Ko and Young Suck Ro. Hair Zinc Levels and the Efficacy of Oral Zinc Supplementation in Children with Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2014; 94: 558-562.
- Ehlayel M.S, Bener A. Risk Factors of Zinc Deficiency in Children with Atopic Dermatitis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2020; vol. 52, n.1, 18-22.
- Dreno B, Trossaert M, Boiteau HL et al. Zinc salt effects on granulocyte zinc concentration and chemotaxis in acne patients. *Acta Derm Venereol*. 1992;72(4):250-2.
- Kitabayashi C, Fukada T, Kanamoto M, et al. Zinc suppresses Th17 development via inhibition of STAT3 activation. *Int Immunol*. 2010;22(5):375-86. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxq017>.
- Jarrousse V, Castex-Rizzi N, Khammari A, et al. Zinc salts inhibit in vitro Toll-like receptor 2 surface expression by keratinocytes. *Eur J Dermatol*. 2007;17(6):492-6. <https://doi.org/10.1684/ejd.2007.0263>.

PLEIOTROPISMO DELL'IRISINA. EVIDENZE SCIENTIFICHE DI UNA MOLECOLA PRODOTTA DALLA CELLULA MUSCOLARE DURANTE L'ESERCIZIO FISICO

A. Calabrò¹, G. Pipicelli²

¹ Dietista, Specialista in Scienze dello Sport, Perfezionato in Nutrizione e Dietetica Applicata allo Sport

² Già Direttore UOC Diabetologia e Dietologia, ASP Catanzaro

INTRODUZIONE

I benefici nel praticare un regolare esercizio fisico sono noti e spaziano dal miglioramento delle funzionalità di innumerevoli apparati e sistemi che, spesso, risultano colpiti dagli effetti di errati stili di vita. L'ipocinesia, ossia la mancanza di movimento, associata ad una scorretta alimentazione aumenta la probabilità di incorrere in alcune malattie cosiddette del "benessere": ipertensione, obesità, sindrome metabolica, iperlipidemia, diabete di tipo 2 e patologie cardiache.

Di recente è stato dimostrato che il muscolo scheletrico attivo, si comporta alla pari di un organo endocrino¹: durante la contrazione muscolare infatti, esso produce una serie di molecole proteiche note come miocchine. Una di queste miocchine, l'irisina, risulta avere una spiccata azione pleiotropica su molti organi e tessuti del corpo umano, giocando un ruolo chiave di protezione contro le patologie precedentemente elencate.

L'irisina è stata identificata per la prima volta nel 2012 da un gruppo di ricercatori della Harvard Medical School. È un piccolo ormone polipeptidico contenente 112 aminoacidi e con una massa molecolare stimata di 22 kDa. La sua produzione avviene principalmente a partire dalle cellule del muscolo scheletrico tramite la scissione di una proteina di membrana (FNDC5). La sua espressione risulta particolarmente marcata durante l'esercizio fisico in risposta appunto alla contrazione muscolare, tanto da essere definito "Ormone dello Sport".

Questo ormone è il risultato finale di una serie di eventi metabolici dove a monte è risulta essere coinvolta Pgc1- α (proteina che è interessata anche in una serie di processi regolatori, tra cui ricordiamo in particolare la biogenesi mitocondriale, l'ossidazione lipidica e l'espressione dei GLUT-4).

Sin dalla sua scoperta, innumerevoli ricercatori si sono addentrati nell'approfondire i potenziali effetti fisiologici di questa molecola sul nostro organismo, con particolare enfasi nei confronti della lotta al sovrappeso e ai disturbi dismetabolici.

Di seguito mediante un'analisi della letteratura a disposizione andremo ad analizzare i risultati delle ricerche che hanno voluto analizzare le azioni sul corpo umano di questa molecola.

OBIETTIVI

- **Regolazione del senso di sazietà:** Gli effetti benefici dell'irisina nella lotta all'obesità sono riconducibili nelle positive interazioni tra questa e le altre molecole (neurotra-

smettitori, neuro-peptidi e ormoni) coinvolti nella complessa regolazione del senso di fame/sazietà a livello del sistema nervoso centrale. Ferrante et al.² ha valutato gli effetti della somministrazione di 50-200 nmol/l di irisina intra-ipotalamica in 48 ratti maschi adulti. I ratti prima della somministrazione di irisina erano stati suddivisi in due gruppi: il primo gruppo composto da 24 ratti era stato nutrito senza alcuna limitazione di cibo, l'altro gruppo composto da 24 ratti era stato costretto al digiuno prima della somministrazione della dose di irisina.

Dopo la somministrazione di irisina i ratti sono stati lasciati liberi di nutrirsi, e la successiva assunzione di cibo è stata registrata ad intervalli di 1 ora, 2 ore, 4 ore, 8 ore e 24 ore.

In seguito i ratti sono stati sacrificati ed è stato estratto loro l'ipotalamo per analizzare i livelli dei neurotrasmettitori mediante RNA. I risultati di questo interessante studio dimostrano che la somministrazione di irisina intra-ipotalamica ha ridotto l'assunzione di cibo nelle successive 24 ore in entrambi i gruppi di ratti. Questa inibizione potrebbe essere dovuta ad una riduzione dei livelli di orexin-A mRNA e dall'incremento dell'espressione genica di POMC (*pro-opiomelanocortina*) e CART (*cocaine-amphetamine regulated transcript*) i quali hanno un ruolo chiave nell'inibizione dell'appetito.

Da questo studio è emerso inoltre che la somministrazione di irisina intra-ipotalamica aumenterebbe i livelli plasmatici di norepinefrina, questo incremento potrebbe essere correlato direttamente ad una marcata stimolazione dell'attività locomotoria, ad un aumento del consumo di ossigeno e all'innalzamento della temperatura corporea ed all'incremento dell'espressione dei geni UCP4 e UCP5.

I risultati di questo lavoro sono coerenti con quelli precedentemente effettuati che hanno evidenziato l'effetto termogenico dell'irisina³, dimostrando inoltre che i livelli di questa miocchina sono inversamente correlati all'assunzione di cibo a 24 ore⁴, questi dati supporterebbero un ruolo chiave di tale molecola nell'inviare al sistema nervoso centrale attivando una risposta omeostatica che comporterebbe una ridotta alimentazione e un aumento del dispendio energetico.

- Conversione del tessuto adiposo bianco in bruno:** La conversione del tessuto adiposo bianco in bruno, processo che prende il nome di "browning" o "imbrunimento" e gioca un'influente ruolo nella termogenesi adattiva e nell'omeostasi del glucosio⁵. Questa conversione garantisce un incremento della spesa energetica, grazie all'attivazione della proteina UCP1 (termogenina), che aumenta il tasso metabolico basale. Tale conversione risulta considerevolmente utile ai fini del management del peso corporeo e sui disordini dismetabolici^{6,7}.

Zhang et al.⁸ hanno valutato gli effetti della somministrazione giornaliera di irisina per 14 giorni in un gruppo di ratti obesi. Sono stati valutati in questo studio i livelli dei geni marcatori degli adipociti bruni, inclusi l'UCP-1, PGC-1 α , Cox7 α , PPAR α . I dati di questo studio sono stati comparati con un gruppo di ratti non obesi e trattati a loro volta con una soluzione salina per valutarne le differenze. Al termine dei 14 giorni, i livelli di tessuto adiposo bruno sottocutaneo nei ratti obesi trattati con irisina era aumentato, questo incremento era associato a una riduzione del peso corporeo dei ratti obesi, che inoltre avevano migliorato anche la tolleranza al glucosio, e i livelli di insulina a digiuno.

Da questi dati emerge che il processo di browning, porta a un aumento del dispendio energetico e della termogenesi con incremento del tasso metabolico basale che va ad influenzare positivamente il management del peso corporeo con conseguente miglioramento della sensibilità all'insulina e tolleranza al glucosio.

OMEOSTASI GLUCIDICA, INSULINO RESISTENZA DIABETE MELLITO DI TIPO 2 E FUNZIONALITÀ PANCREATICA

Altri studi sull'irisina hanno evidenziato un più ampio spettro d'azione, giocando un ruolo importante anche nei confronti della regolazione dei livelli di glucosio ematici, stimolando la secrezione di insulina e fungendo come una sorta di "comunicatore" tra le cellule muscolari e quelle pancreatiche. Dati emersi da studi genetici hanno confermato che una disfunzione delle cellule β pancreatiche, possono essere fattori chiave nel determinare se uno stato di insulino-resistenza persistente può progredire nella malattia diabetica. Elevati livelli di glucosio e acidi grassi circolanti possono progressivamente indurre alla perdita della funzione e alla sopravvivenza delle cellule β attraverso alcune meccanismi che sono coinvolti nell'aumento dello stress ossidativo e dell'infiammazione (glucolipotossicità). Uno dei meccanismi di sopravvivenza delle cellule β risulta essere l'attivazione della via Akt: questa risulta coinvolta nel meccanismo di crescita compensativa delle cellule β nello stato di insulino resistenza⁹. In precedenza era stato dimostrato che l'irisina potesse attivare la via di segnalazione Akt nelle cellule miocardiche¹⁰. Questo dato preliminare fece ipotizzare che l'irisina potesse intervenire anche nell'attivazione dell'Akt a livello delle isole pancreatiche esercitando anche effetti protettivi diretti verso il pancreas.

Questa ipotesi fu confermata successivamente dai risultati di

due studi di Natalicchio et al.¹¹ e Liu et al.¹² dove è stato dimostrato proprio che attraverso il meccanismo di segnalazione Akt, l'irisina protegge le cellule β pancreatiche dall'apoptosi.

Senza dimenticare inoltre come la stessa irisina, promuove l'assorbimento del glucosio a livello muscolare¹³, attraverso il meccanismo di attivazione dell'AMPK2 che va a comportare la traslocazione dei GLUT-4 sulla membrana muscolare, riducendo così l'iperglicemia¹⁴.

Huh et al.¹⁵ hanno evidenziato che il trattamento delle cellule muscolari con irisina ricombinante (50nm) per 1 ora ha aumentato significativamente l'assorbimento di glucosio con risultati simili osservabili all'esposizione all'insulina (30-40%), 6 ore dopo il trattamento con irisina, si è registrata una sovraregolazione (30-80%) dell'espressione di geni coinvolti nel trasporto di glucosio a livello del miocita, mentre l'espressione dei geni coinvolti nella glicogenolisi e gluconeogenesi è stata soppressa (20-40%).

Questi risultati indicano l'irisina come un potente modulatore dei processi metabolici e a supporto di quegli organi interessati nella malattia diabetica, come fegato e pancreas.

In conclusione è confermabile che l'irisina ha azioni antiapoptotiche sulle cellule β del pancreas stimolandone al contempo la proliferazione, la biosintesi e una migliore secrezione di insulina.

L'irisina, che è coinvolta nell'omeostasi energetica, è un promettente regolatore del metabolismo del glucosio. Attraverso le funzioni nei muscoli a livello del fegato e del tessuto adiposo contribuisce all'omeostasi glicemica. Questa affermazione è supportata dai risultati di studi sugli animali che mostrano effetti positivi del trattamento con irisina su livelli di glucosio, sul management del peso corporeo e altri parametri metabolici. Tuttavia, il contributo dettagliato di quest'ormone in molti dei principali meccanismi dell'omeostasi del glucosio deve ancora essere chiarito.

METABOLISMO OSSEO

L'irisina risulterebbe inoltre essere il ponte di connessione tra l'attività fisica e il metabolismo osseo¹⁶ grazie alla sua capacità di indurre la differenziazione delle cellule stromali del midollo osseo in osteoblasti maturi¹⁷. Numerosi studi preclinici sembrano confermare che vi sia una correlazione tra l'irisina e la salute delle ossa.

La capacità di questa miochina di influenzare la differenziazione delle cellule stromali del midollo osseo in osteoblasti maturi è stata analizzata sia in vivo che in vitro. In particolare, in uno studio di Colaïanni et al.¹⁸ è stato osservato che ratti sottoposti a 3 settimane sforzo fisico avevano maggiori livelli di irisina rispetto ai topi non sottoposti ad esercizio fisico. In seguito, è stato osservato che i livelli elevati di irisina presenti nei "topi attivi" influivano positivamente nell'attivazione le cellule stromali del midollo osseo a differenziarsi in osteoblasti in vitro, se confrontate con i livelli di irisina dei topi non indotti all'esercizio fisico.

Risultati simili sono stati evidenziati in un altro studio di Colaïanni¹⁹ dove ad un gruppo di giovani topi maschi è stata somministrata una dose settimanale di irisina ricombinante

(100µg / kg). Successivamente è stata registrata un significativo aumento della densità minerale ossea corticale. Nello studio si è registrata anche una riduzione significativa del numero di osteoclasti.

Questi risultati preclinici sono stati confermati indirettamente in due studi di Anastasilakis^{20e} Palermo²¹, che hanno valutato la relazione tra irisina e fratture vertebrali in studi trasversali dove sono state arruolate donne in postmenopausa con osteoporosi grave: i livelli di irisina erano più bassi nei soggetti con fratture osteoporotiche precedenti rispetto ai soggetti di controllo.

Yan et al.¹⁶ ha confermato tali risultati in uno studio dove sono state reclutate donne di età compresa tra 70 e 90 anni, con e senza fratture al fine di valutare gli effetti dell'irisina sulla salute dell'osso.

Le donne con livelli più alti di irisina hanno avuto meno fratture rispetto a quelle con livelli più bassi di ormone.

In conclusione è possibile affermare che gli effetti positivi dell'esercizio fisico sulla massa ossea possono essere correlati dall'azione diretta che l'irisina secreta dalle cellule muscolari ha sull'osso.

CONCLUSIONI

Molti meccanismi d'interazione dell'irisina con il nostro organismo non sono chiariti e risultano ancora controversi. Quello che è certo è che questa mioquina risulta essere un potente "messaggero" con importanti interazioni positive su innumerevoli organi e apparati del nostro corpo, andando a influenzare positivamente le funzionalità dell'intero organismo^{3,8}.

Gli studi hanno evidenziato inoltre che i livelli plasmatici di irisina sono più elevati in quei soggetti che praticano regolare esercizio fisico^{22, 23, 24} rispetto ai soggetti sedentari. Risulta quindi fondamentale promuovere e incoraggiare la pratica regolare dell'attività fisica. Nonostante alcuni studi^{23, 25} abbiano cercato di individuare quale tipologia di esercizio fisico (aerobico o anaerobico) produca maggiori concentrazioni di irisina nel muscolo, questo dato non è ancora del tutto chiarito, anche a causa di una scarsa standardizzazione delle modalità di esecuzione delle prove da sforzo per intensità, durata, volume totale e campione preso in esame, parametri che risultano essere fondamentali per ottenere dati comparabili. Pare comunque che sia l'attività aerobica^{3,26} sia quella contro resistenza²⁵ (mediante l'utilizzo di sovraccarichi) stimolino il rilascio di irisina da parte della fibrocellula muscolare.

Elevati livelli di irisina sono stati anche misurati in uno studio di Osella et al.²⁷, in soggetti affetti da sindrome metabolica che iniziavano un percorso nutrizionale controllato per un periodo di tempo prolungato, sottolineando come i livelli di questo ormone possono essere anche influenzati, oltre che dall'esercizio fisico, anche dalla tipologia e dall'aderenza alla dieta stessa.

Prove per valutare l'utilità dell'irisina come integratore e farmaco nell'uomo, sembrano essere premature, sulla base delle conoscenze attuali, ma dovrebbero essere un interessante obiettivo di ricerca per il prossimo futuro.

In attesa di sviluppi su questo fronte, possiamo affidarci alle attuali evidenze scientifiche che evidenziano chiaramente come maggiori livelli di irisina sono correlati con uno stato di benessere generale, e possono contribuire nel ridurre il rischio di incorrere in patologie dismetaboliche. Gli effetti di tale ormone, che ricordiamo essere prodotto in dosi considerevoli durante la contrazione muscolare, danno ulteriore certezza di come l'attività fisica, debba essere considerata a tutti gli effetti un potente mezzo di supporto alle già consuete terapie nella lotta al sovrappeso e al diabete; senza dimenticare il duplice potenziale effetto che esercizio fisico e dieta possono ricoprire da un punto di vista puramente preventivo. Se ancora oggi vi fosse stata qualche remora o dubbio sul promuovere o meno l'attività fisica a tutte le età ed in tutte le condizioni, l'individuazione degli effetti dell'irisina sul nostro organismo può essere l'ennesimo esempio che dovrebbe definitivamente convincere tutti gli addetti ai lavori e non sul notevole potenziale che può ricoprire l'esercizio fisico^{28, 29, 30, 31, 32} in ambito preventivo-terapeutico.

Bibliografia

- 1) Pedersen BK, Febbraio MA. "Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ" *Nat. Rev.* 8,457-465. (2012)
- 2) Ferrante C, Orlando G, Recinella L, Leone S, Chiavaroli A, Di Nisio C, Shohreh R, Manippa F, Ricciuti A, Vacca M, Brunetti L. "Central inhibitory effects on feeding induced by the adipomyokine irislin" *European Journal of Pharmacology* 791 (2016) 389-394.
- 3) Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, Rasbach KA, Boström EA, Choi JH, Long JZ, Kajimura S, Zingaretti MC, Vind BF, Tu H, Cinti S, Højlund K, Gygi SP, Spiegelman BM. "A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis." *Nature*. 2012 Jan 11;481(7382):463-8. doi: 10.1038/nature10777.
- 4) Schlogl M, Piaggi P, Votruba SB, Walter M, Krakoff M, Thearle MS. "Increased 24-hour ad libitum food intake is associated with lower plasma irislin concentration the following morning in adult humans." *Appetite*(2015) 90, 154-159.
- 5) Feldmann HM, Golozoubova V, Cannon B, Nedergaard J. "UCP1 ablation induces obesity and abolishes diet-induced thermogenesis in mice exempt from thermal stress by living at thermoneutrality." *Cell Metab* (2009);9:203-209
- 6) Cao L, Choi EY, Liu X, et al. "White to brown fat phenotypic switch induced by genetic and environmental activation of a hypothalamic-adipocyte axis." *Cell Metab* (2011);14:324-338
- 7) Seale P, Conroe HM, Estall J, et al. "Prdm16 determines the thermogenic program of subcutaneous white adipose tissue in mice." *J Clin Invest* (2011); 121:96-105
- 8) Zhang Y, Li R, Meng Y, Li S, Donelan W, Zhao Y, Qi, et al. "Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling." *Diabetes* (2014); 63(2):514-25.
- 9) Jetton TL, Lausier J, LaRock K et al. "Mechanisms of compensatory β -cell growth in insulin-resistant rats: roles of Akt kinase." *Diabetes* 54, 2294-2304 (2005).
- 10) Xie C, Zhang Y, Tran TD et al. "Irisin controls growth, intracellular Ca²⁺ signals, and mitochondrial thermogenesis in cardiomyoblasts." *PLoS ONE* 10, e0136816 (2015).
- 11) Natalicchio A, Marrano N, Biondi G, Spagnuolo R, Labarbuta R, Porreca I, Cignarelli A, Bugliani M, Marchetti P, Perrini S, Laviola

- L, Giorgino F. "The Myokine Irisin Is Released in Response to Saturated Fatty Acids and Promotes Pancreatic β -Cell Survival and Insulin Secretion." *Diabetes*. (2017) Nov;66(11):2849-2856. doi: 10.2337/db17-0002. Epub 2017 Jul 19.
- 12) Liu S, Du F, Li X, Wang M, Duan R, Zhang J, et al. "Effects and underlying mechanisms of irisin on the proliferation and apoptosis of pancreatic β cells." *PLoS One* 2017; 12(4):e0175498.
 - 13) Chen N, Li Q, Liu J, Jia S. "Irisin, an exercise-induced myokine as a metabolic regulator: an update narrative review." *Diabetes Metab. Res. Rev.* 32, 51–59 (2016).
 - 14) Gizaw M, Anandakumar P, Debela T "A review on the role of Irisin in Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Mellitus". *Journal of Pharmacopuncture*. (2017), 20(4): 235-242.
 - 15) Huh JY, et al. "Exercise-induced irisin secretion is independent of age or fitness level and increased irisin may directly modulate muscle metabolism through AMPK activation." *J Clin Endocrinol Metab.* (2014); 99:E2154–E2161.
 - 16) Yan J, Liu H-J, Guo W-C, Yang J. "Low serum concentrations of Irisin are associated with increased risk of hip fracture in Chinese older women." *Joint Bone Spine*. April (2017).
 - 17) Colaianni G, Grano M. "Role of Irisin on the bone-muscle functional unit." *Bonekey Rep.* (2015);4:765.
 - 18) Colaianni G, Cuscito C, Mongelli T, Oranger A, Mori G, Brunetti G, et al. "Irisin enhances osteoblast differentiation in vitro." *Int J Endocrinol.* (2014);2014:902186.
 - 19) Colaianni G, Cuscito C, Mongelli T, Pignataro P, Buccoliero C, Liu P, et al. "The myokine irisin increases cortical bone mass." *Proc Natl Acad Sci U S A.* (2015);112:12157-12162. 57.
 - 20) Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, Gkiomisi A, Bisbinas I, Katsarou A, et al. "Circulating irisin is associated with osteoporotic fractures in postmenopausal women with low bone mass but is not affected by either teriparatide or denosumab treatment for 3 months." *Osteoporos Int.* (2014);25:1633-1642. 58.
 - 21) Palermo A, Strollo R, Maddaloni E, Tuccinardi D, D'Onofrio L, Briganti SI, et al. "Irisin is associated with osteoporotic fractures independently of bone mineral density, body composition or daily physical activity." *Clin Endocrinol (Oxf)*. (2015);82:615-619. 59.
 - 22) Xu B. "BDNF (I)rising from exercise." *Cell Metab.* (2013); 18(5): 612–4
 - 23) Jedrychowski MP, Wrann CD, Paulo JA, Gerber KK, Szpyt J, Robinson MM, Nair KS, Gygi SP, Spiegelman BM. "Detection and Quantitation of Circulating Human Irisin by Tandem Mass Spectrometry." *Cell Metab.* (2015) Oct 6;22(4):734-740.
 - 24) Benedini S, Dozio E, Invernizzi PL, Vianello E, Banfi G, Terruzzi I, Luzzi L, Corsi Romanelli MM. "Irisin: A Potential Link between Physical Exercise and Metabolism-An Observational Study in Differently Trained Subjects, from Elite Athletes to Sedentary People." *J Diabetes Res.* (2017);2017:1039161.
 - 25) Daskalopoulou SS, Cooke AB, Gomez Y-H, Mutter AF, Filippaios A, Mesfum ET, et al. "Plasma irisin levels progressively increase in response to increasing exercise workloads in young, healthy, active subjects." *Eur J Endocrinol.* (2014);171:343-352.
 - 26) Pekkala S, Wiklund PK, Hulmi JJ, Ahtiainen JP, Horttanainen M, Pöllänen E, et al. "Are skeletal muscle FNDC5 gene expression and irisin release regulated by exercise and related to health?" *J Physiol.* 2013;591:5393-5400.
 - 27) Osella AR, Colaianni G, Correale M, Pesole PL, Bruno I, Buongiorno C, Deflorio V, Leone CM, Colucci SC, Grano M, Giannelli G. "Irisin Serum Levels in Metabolic Syndrome Patients Treated with Three Different Diets: A Post-Hoc Analysis from a Randomized Controlled Clinical Trial" *Nutrients.* (2018) Jul; 10(7): 844.
 - 28) Huh JY, et al. "FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise." *Metabolism.* (2012); 61:1725–1738.
 - 29) Huh JY, Siopi A, Mougios V, Park KH, Mantzoros CS. "Irisin in response to exercise in humans with and without metabolic syndrome." *J Clin Endocrinol Metab.* (2015); 100:E453–E457.
 - 30) Loffler D, et al. "Serum irisin levels are regulated by acute strenuous exercise." *J Clin Endocrinol Metab.* (2015); 100:1289–1299.
 - 31) Huh JY, Mougios V, Skraparlis A, Kabasakalis A, Mantzoros CS. "Irisin in response to acute and chronic whole-body vibration exercise in humans. *Metabolism.*"(2014); 63:918–921.
 - 32) Nygaard H, et al. "Irisin in blood increases transiently after single sessions of intense endurance exercise and heavy strength training." *PLoS ONE.* (2015); 10:e0121367.

ALLERGIE E INTOLLERANZE ALIMENTARI

LE MOLECOLE HANNO RIVOLUZIONATO LA DIAGNOSTICA ALLERGOLOGICA

G. Manzotti

Specialista in Allergologia e Immunologia Clinica, Casa di cura Beato Palazzolo BERGAMO

Un alimento può essere una fonte allergenica, ovvero contenere numerosi allergeni verso cui il nostro sistema immunitario monta specifiche Immunoglobuline di classe E (IgE). Esse sono in grado di legarsi ai mastociti nel sangue e all'incontro con l'allergene di far degranulare queste cellule, innescando la reazione allergica. Le IgE sono dosabili in laboratorio con metodica ImmunoCAP RAST per singoli componenti o su chip ISAC e questi test sono oggi preziosi per arrivare alla diagnosi di allergia alimentare.

In fase preliminare il pz deve "sensibilizzarsi" verso l'allergene ovvero costruire le IgE contro lo specifico allergene e ad un successivo incontro con l'alimento l'arsenale di IgE potrà innescarsi e dar vita alla reazione allergica vera e propria con specifici sintomi clinici.

La sola "sensibilizzazione" è la presenza di anticorpi di classe IgE dosabili ma non necessariamente foriere di reattività clinica e pertanto non è condizione sufficiente per considerare il paziente allergico a quell'alimento: ci deve essere un nesso di causalità tra la presenza di IgE specifiche e la reazione allergica occorsa!

La reattività IgE mediata avviene in tempi rapidi da pochi minuti sino a massimo un'ora (in media) dall'ingestione dell'alimento: ecco perché l'allergia IgE mediata è definita "immediata". Il dato temporale di innesco della reazione è importante ed informativo nel corso dell'anamnesi di sospetta allergia alimentare.

Come già accennato gli alimenti non contengono un solo allergene ma plurimi allergeni: questa scoperta ha portato alla "rivoluzione molecolare della diagnosi di allergia alimentare"!

Le IgE vengono montate dal sistema immunitario solo contro alcuni segmenti di molecola che sono definiti epitopi. Ve ne sono di "lineari": caratterizzati da sequenze aminoacidiche legate da ponti disolfuro e pertanto molto difficili da rompere e sono resistenti al calore e alla digestione gastrica (termo e gastro resistenti). Epitopi più deboli sono invece caratterizzati da aminoacidi che si giustappongono grazie a ripiegamenti spaziali e tridimensionali. Se cambia la posizione spaziale degli aminoacidi, l'epitopo si smonta e non è più allergenico. Si tratta di epitopi "conformazionali", labili al calore e alla digestione gastrica (termo e gastrolabili).

In corso di anamnesi sapere se il paziente ha reagito ad alimenti crudi o cotti è molto importante ed orientativo. Più stabile è un epitopo e più severa sarà la reazione allergica che può elicitare e basterà anche una piccola quota di alimento ingerito per avere reazioni gravi. Gli epitopi labili producono reattività soprattutto nel sito di ingestione: cavo orale e lingua...con risoluzione spontanea in breve tempo. Il PH gastrico infatti denatura l'allergene e la reattività di questi epitopi si esprime solo come "Sindrome Orale Allergica (SOA)", fastidiosa ma non pericolosa. Per contro, se il paziente assume un alimento contenente un epitopo lineare, la sintomatologia che si innesca è più generalizzata: cutanea, respiratoria o gastro-enterica. Il PH acido gastrico non è in grado di inattivare l'allergene.

Le molecole più labili contenute negli alimenti sono le "profiline". Sono considerate "panallergeni" perché presenti in molti alimenti e spesso le profiline rendono ragione di sintomatologia trasversale, a ventaglio con plurimi frutti e verdure. Il calore denatura le profiline e quindi nulla osta permettere ai pazienti di assumere frutta e verdura cotta, succhi di frutta e marmellate.

Gli allergici a pollini, presentano spesso reattività anche alle profiline della frutta: si esprime così una reattività crociata tra polline e frutta, definita "Pollen Fruit Syndrome" ovvero la sindrome polline frutta che è molto frequente.

Un poco meno labili ma certamente non troppo stabili sono le PR10 che sono definite omologhe del Bet v1 (allergene maggiore del polline di betulla). Gli allergici alle betullacee reagiranno frequentemente con frutta che contiene alte concentrazioni di PR10 come per es. la mela sempre in termini di "Pollen Fruit Syndrome" da PR10. Il calore e la digestione gastrica denaturano rapidamente le PR10 ma ci sono alcune attenzioni da porre: i lattii vegetali come il latte di soia sono ricchi di PR10 e generalmente vengono assunti senza bollitura e in buona quantità; questa dose di allergene supera i sistemi di denaturazione da parte dell'acido gastrico elicitando reazioni sistemiche anche gravi per ingestione di lattii vegetali crudi. In questi casi può essere anche un problema di "quantità di allergene assunto": anche se una proteina è di per sé labile ma viene assunta massivamente può dare reazione. Ancor più stabili sono le Lipid Transfer Proteins (LTPs) che sono molecole presenti nella frutta soprattutto sotto la buccia. Esse sono molto rappresentate nella frutta fresca, secca e legumi. Coloro che sono sensibilizzati a queste proteine manifestano sintomatologia sistemica più o meno grave a seconda della dose di alimento ingerita, delle circostanze di ingestione dell'alimento e delle caratteristiche del soggetto allergico.

L'allergia alla LTPs non è una reattività crociata con il polline e in tal senso è una vera allergia alimentare. Ci sono soggetti che reagiscono trasversalmente a tutte le LTPs o selettivamente a un gruppo di LTPs (es. solo della frutta fresca) o addirittura solo a un frutto (es. solo pesca). Ci sono soggetti inoltre che pur essendo allergici a LTPs, non reagiscono mangiando l'alimento in condizioni basali ma solo se l'alimento si associa a specifiche circostanze scatenanti definite "adiuvanti": gli alcolici, l'esercizio fisico e l'assunzione di alcuni farmaci come gli antinfiammatori (FANS) e le situazioni di infiammazione/infezione sono i principali adiuvanti o cofattori noti. Le LTPs sono molecole per le quali dispensare indicazioni adeguate al paziente talvolta è piuttosto complesso!

Le proteine più stabili e quindi pericolose in assoluto sono le Seed Storage Proteins (SSPs) o 2S Albumine della frutta secca e legumi e alcune proteine del latte come la caseina e dell'uovo come l'ovomucoide o dei crostacei come le tropomiosine. Tutte sono in grado di produrre gravi reazioni sistemiche anafilattiche, senza necessità di adiuvanti intercorrenti.

La rivoluzione della diagnostica molecolare è relativa alla possibilità di porre diagnosi di allergia alimentare dosando in laboratorio esattamente le molecole allergeniche e i loro epitopi specifici: profillina, PR10, LTPs, ecc, attraverso la biologia molecolare ottenendo molte informazioni cliniche!

In caso di sintomatologia riconducibile ad allergia alimentare, dosando le IgE specifiche (RAST/ImmunoCAP) anche per soli pochi allergeni alimentari, possiamo individuare mediamente il 90% delle sensibilizzazioni. Gli otto principali responsabili di allergia sono: latte, uovo, pesce, glutine, gambero, pesca, nocciola, legumi (arachidi/soia). Oltre a dosare le singole molecole allergeniche, possiamo oggi disporre del test ImmunoCAP ISAC. È un esame che misura le IgE Specifiche Molecolari per un totale di 112 componenti allergeniche, appartenenti a 48 fonti allergeniche diverse. Si tratta di uno strumento prezioso ed innovativo che richiede perizia nel considerare i risultati in associazione con la storia clinica del paziente e la cui prescrizione deve rispondere a un preciso ragionamento clinico.

I dati ottenuti permettono di definire il profilo di rischio di reattività di quello specifico soggetto, con risvolti concreti nella definizione mirata e precisa di eventuali diete personalizzate di esclusione alimentare dalla dieta. Potendo esplorare la reattività verso molti allergeni contemporaneamente, seppur costoso, in mani esperte, è un test economicamente vantaggioso per la definizione della diagnosi di allergia alimentare. Notevoli sono le ripercussioni sia prognostiche che dietetiche e terapeutiche: si potrà evitare di eliminare in toto un alimento a cui si è sensibilizzati, in determinati casi, a vantaggio di una miglior qualità di vita del paziente.

Da una buona diagnosi si genera una buona terapia (individuazione dei pazienti che necessitano di adrenalina per autoiniezione) e una buona prognosi, cosa assai importante per gli allergici!

Bibliografia

- Molecular Allergy User's Guide, EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology), 2016.

- Debates in allergy medicine: Molecular allergy diagnosis with ISAC will replace screenings by skin prick test in the future, Jensen-Jarolim E., Canonica W. et al., World Allergy Organization Journal, 2017.
- Diagnosis and management of food allergy. Elissa M. Abrams, Scott H. Sicherer CMAJ. 2016 Oct 18; 188(15): 1087-1093.
- Recommendations for the use of molecular diagnostics in the diagnosis of allergic diseases. Villalta D, Tonutti E, Bizzaro N, Brusca I, Sargentini V, Asero R, Bilo MB, Manzotti G, Murzilli F, Cecchi L, Musarra A. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2018 Mar;50(2):51-58.
- The clinical relevance of lipid transfer protein, Asero R. et al., Clin Exp Allergy. 2018; 48:6
- Go Molecular! A clinical reference guide to molecular allergy. Part 1: The basics, Neal Bradshaw, 2018.
- Molecular diagnostics improves diagnosis and treatment of respiratory allergy and food allergy with economic optimization and cost saving., Peveri S. et al., Allergol Immunopathol (Madr). 2019 Jan - Feb;47(1):64-72.

INDIVIDUARE E GESTIRE LE INTOLLERANZE ALIMENTARI

B. Paolini

UO Dietetica e Nutrizione Clinica, AOU Senese, Policlinico Santa Maria alle Scotte-Siena

Le intolleranze alimentari sono da tempo oggetto di discussione, a causa della confusione che vige nella maggior parte della popolazione generale attribuendo a queste la responsabilità dei disturbi addominali, quali gonfiore, dolore e/o modifiche dell'alvo dopo assunzione di determinati alimenti, o più frequentemente dell'incremento di peso o di malattie metaboliche.

Negli ultimi anni si è, infatti, assistito ad una enorme diffusione, soprattutto a livello mediatico (web e social network), di regimi alimentari restrittivi basati su test diagnostici di "intolleranza alimentare" eseguiti sulle più differenti matrici biologiche (sangue, saliva, capelli), quali soluzioni salvifiche e detossificanti per l'organismo.

Dobbiamo distinguere le intolleranze dall'allergia, questa è espressione di una risposta abnorme del sistema immunitario, contro un alimento innocuo, ma riconosciuto come dannoso in alcuni soggetti predisposti. I sintomi tipici delle allergie alimentari si manifestano qualche minuto o, al massimo, qualche ora dopo l'assunzione dell'alimento responsabile (1).

Le allergie alimentari (AA) interessano il 5% dei bambini di età inferiore a tre anni e circa il 4% della popolazione adulta. Nella popolazione generale il concetto di "allergia alimentare" risulta molto più diffuso (circa il 20% della popolazione ritiene di essere affetta da allergie alimentari). Le allergie alimentari "percepite", tuttavia, non sono sempre reali: i dati di autovalutazione, che riportano un'incidenza compresa tra il 12,4% e il 25%, sarebbero confermati dal Test di Provocazione Orale (TPO) solo nell'1,5-3,5% dei casi (2).

Le intolleranze alimentari, invece, sono riferite a reazioni avverse agli alimenti che si manifestano da qualche ora a qualche giorno dopo la loro assunzione e a differenza delle aller-

gie alimentari, non sono legate alla produzione di una classe particolare di anticorpi IgE (responsabili delle reazioni allergiche) (3,4).

È difficile avere una stima precisa, dato che sono tante e diverse le reazioni avverse all'ingestione di cibo che si possono considerare intolleranze e la diagnosi può essere difficoltosa per la mancanza di metodi diagnostici standardizzati e validi. L'intolleranza alimentare è frequente e, a seconda dei metodi e delle definizioni di raccolta dei dati, colpisce fino al 15-20% della popolazione, incidenza rimasta invariata negli ultimi 20 anni. La maggior parte delle persone riferisce sintomi gastrointestinali, tuttavia in questi pazienti, la condizione più comune è la sindrome dell'intestino irritabile (IBS), ma una percentuale variabile dal 50 all'84% delle persone, attribuisce i sintomi all'intolleranza alimentare. I sintomi comprendono diarrea cronica, gonfiore addominale, vomito, meteorismo, crampi addominali, emicrania, ma a volte sono sovrapponibili con quelli di un'allergia alimentare (come episodi di orticaria, prurito alle labbra o alla lingua).

Le intolleranze alimentari includono:

reazioni enzimatiche, determinate dalla carenza o assenza di enzimi necessari a metabolizzare alcuni substrati (intolleranza al lattosio, favismo);

reazioni farmacologiche, ossia risposte a componenti alimentari farmacologicamente attivi, come le ammine vasoattive tiramina, istamina, caffeina) contenute in pesce, cioccolato e prodotti fermentati, oppure le sostanze aggiunte agli alimenti, (coloranti, additivi, conservanti aromi);

reazioni indefinite, ossia risposte su base psicologica o neurologica (food aversion o rinorrea causata da spezie).

Diagnosi

La diagnosi, nel sospetto, è basata, innanzitutto sull'anamnesi, compresa la valutazione della dieta e dello stile di vita, al fine di escludere altre malattie organiche. Le intolleranze possono manifestarsi con sintomi simili e sovrapponibili alle allergie alimentari, pertanto, è fondamentale escludere che si tratti di allergie e valutare le condizioni cliniche associate. In assenza di malattia organica o di allergia alimentare, ai pazienti viene spesso diagnosticata una disfunzione gastrointestinale funzionale, ad es. IBS o dispepsia funzionale o con la sindrome da overgrowth batterico intestinale (SIBO)(5). Tuttavia, il numero dei test clinicamente utili all'identificazione di specifiche intolleranze alimentari è limitato.

Se dall'anamnesi si sospetti una intolleranza al lattosio, determinata da un deficit di lattasi che ne permette l'assorbimento, il test di diagnosi utilizzato è il breath test. Si tratta di un test che valuta la presenza di H₂ nell'aria espirata (6,7).

Per la malattia celiaca si effettua il dosaggio di anticorpi specifici ed esame endoscopico per l'intolleranza al glutine. Per la diagnosi di intolleranze farmacologiche l'unico approccio è di tipo anamnestico, invece per quelle da meccanismi non definiti è possibile effettuare il test di provocazione con la somministrazione dell'additivo sospettato (8).

Terapia

La terapia delle varie forme di intolleranza alimentare e di allergia alimentare consiste nell'esclusione dalla dieta dell'alimento/i, ingrediente, allergene responsabili della reazione avversa. La terapia dietetica rappresenta, infatti, il cardine della gestione terapeutica di tutte le reazioni avverse, e riveste una fondamentale importanza anche in fase diagnostica.

È importante una valutazione dietetica dettagliata; tuttavia il percorso diagnostico può non essere semplice e spesso l'eliminazione di molti alimenti conduce al rischio di diete molto restrittive. Generalmente i sintomi dovrebbero risolversi entro 3-4 settimane. Gli alimenti esclusi dovrebbero essere reintrodotti sotto la guida di esperti, con il fine di individuare quali alimenti siano responsabili dell'induzione dei sintomi. Questo identificherà la soglia di tolleranza individuale del paziente a questi alimenti o componenti dietetici.

Il supporto professionale competente è fondamentale nella gestione delle diete di esclusione, che è una necessità di cura ben definita e soprattutto non può e non deve basarsi sulla mera eliminazione di alimenti, ma sulla loro sostituzione, rivedendo le scelte alimentari in un'ottica di adeguatezza nutrizionale, varietà e sostenibilità a medio, breve e lungo termine, ed in un contesto di vita sociale, lavorativa e/o scolastica, tenendo in debita considerazione altri fattori coesistenti quali, ad esempio, la pratica di attività fisica o sportiva oppure eventuali terapie farmacologiche in atto. La dieta di esclusione può avere infatti un impatto significativo sulla qualità di vita e limitare di molto le scelte di consumo, determinando una condizione di rischio nutrizionale.

È dunque importante che la terapia nutrizionale preveda anche l'educazione dei pazienti e delle famiglie/caregiver alla attenta lettura delle etichette ed alla conoscenza degli alimenti, per garantire una appropriata gestione delle scelte di consumo domestiche ed extradomestiche. Diete di esclusione autosomministrate, oppure basate su un semplice "elenco" di alimenti da eliminare, come risultante dei test diagnostici alternativi privi di validità scientifica, oltre a non rispondere ai principi di appropriatezza ed efficacia che devono caratterizzare tutti i percorsi diagnostico-terapeutici, a garanzia della salute dei cittadini, possono comportare rischi nutrizionali che non vanno assolutamente sottovalutati, nella popolazione pediatrica così come in quella adulta.

Test non validati

Negli ultimi anni però, la moda speculativa sulle intolleranze, ha portato alla nascita di test non validati spesso costosi, privi di evidenze scientifiche, che possono ritardare una diagnostica corretta e portare ad escludere alimenti in realtà ben tollerati (9).

Tra i test non validati scientificamente troviamo: *dosaggio ICG4, test citotossico, Alcat test, test elettrici (vega-test, elettroagopuntura di Voll, bioscreening, biostrengt test, sarm test, moratest), test kinesiologico, dria test, analisi del capello, iridologia, biorisonanza, pulse test, riflesso cardiaco auricolare*. L'utilizzo inappropriato di questi test aumenta solo la probabilità di falsi positivi, con la conseguenza di inutili restrizioni dietetiche e ridotta qualità di vita (10).

Va inoltre sottolineato che le diete di esclusione non adegua-

tamente gestite e monitorate da un professionista sanitario competente possono comportare un rischio nutrizionale non trascurabile e, nei bambini, scarsa crescita e malnutrizione, inoltre alimentano il fenomeno della “*diet industry*”, e rappresentando, inoltre, un costo diretto per i pazienti/utenti ed indiretto per il Sistema Sanitario Nazionale, essendo la risposta terapeutica inadeguata alla necessità di cura (11).

Le società scientifiche nazionali e internazionali hanno preso posizione con position statment in merito a tali test, confermando la loro non validità scientifica e la potenziale pericolosità, ma nonostante ciò il loro utilizzo non si arresta. Per tale motivo l’ADI si è fatta promotrice di un documento, condiviso da 12 società scientifiche, sotto forma di decalogo, da diffondere alla popolazione, al fine di stimolare l’attenzione su questo argomento ed evitare in incorrere nell’errore (12).

Bibliografia

1. Zopf Y, Baenkler HW, Silbermann A, Hahn EG, Raithe M. The differential diagnosis of food intolerance. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106:359–69.
2. Bohn L, Storsrud S, Tornblom H, Bengtsson U, Simren M. Self-reported food-related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life. *Am J Gastroenterol* 2013;108:634–41.
3. Lomer MC.. Review article: the aetiology, diagnosis, mechanisms and clinical evidence for food intolerance. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015; Feb;41(3):262-75.
4. Patriarca G, Schiavino D, Pecora V, et al. Food allergy and food intolerance: diagnosis and treatment. *Intern Emerg Med* 2009; 4: 11–24.
5. Vincenzi M, Del Ciondolo I, Pasquini E, Gennai K, Paolini B. Effects of a low FODMAP diet and specific carbohydrate diet on symptoms and nutritional adequacy of patients with irritable bowel syndrome: preliminary results of a single-blinded randomized trial. *Transl Int Med*; 2017 Jun 30;5(2):120-126.
6. Gibson PR. Food intolerance in functional bowel disorders. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26(Suppl. 3):128–31.
7. Bate JP, Irving PM, Barrett JS, Gibson PR. Benefits of breath hydrogen testing after lactulose administration in analysing carbohydrate malabsorption. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 318–26.
8. Turnbull JL, Adams HN, Gorard DA. Review article: the diagnosis and management of food allergy and food intolerances. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Jan;41(1):3-25.
9. Teuber S, Porch-Curren C. Unproved diagnostic and therapeutic approaches to food allergy and intolerance. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3: 217–21.
10. Stapel SO, Asero R, Ballmer-Weber BK et al. Position Paper: Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force Report. *Allergy* 2008; 63: 793-796.
11. Freedman MR, King J, Kennedy E. Popular diets: a scientific review. *Obes Res*. 2001;9:1S- 40S.
12. Position Statement su “Allergie, intolleranze alimentari e terapia nutrizionale dell’obesità e delle malattie metaboliche” di: Società Italiana di Diabetologia (SID), Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica (ADI), Associazione Medici Diabetologi (AMD), Associazione Nazionale Dietisti (ANDID), Società Italiana di Nutrizione Umana (SINU), Società Italiana di Nutrizione Pediatrica (SINUPE) e Società Italiana di Obesità (SIO). Dicembre 2016

VALUTAZIONE E TRATTAMENTO NUTRIZIONALE NEL PAZIENTE CON EPATOPATIA

S. Bursi, F. Anzolin, S. Natale, L. Valeriani

UOSD Nutrizione Clinica AUSL Bologna

L'importante ruolo prognostico e terapeutico della malnutrizione nel paziente con malattia epatica è noto da tempo. Negli ultimi anni è stato riconosciuto anche il ruolo prognostico della sarcopenia nell'epatopatia. L'aumentata consapevolezza riguardo il ruolo della nutrizione clinica nel paziente epatopatico è testimoniata dalla pubblicazione, negli ultimi due anni, di linee guida specifiche sulla terapia nutrizionale del paziente con epatopatia da parte di alcune società di epatologia (EASL ClinicalPracticeGuidelines on clinicalnutrition in liverdisease)[1] ed è stato pubblicato l'aggiornamento delle linee guida ESPEN sulla nutrizione clinica nelle malattie epatiche[2], con l'evidenza di alcuni concetti chiave che sono qui riassunti:

- Valutazione nutrizionale nel paziente epatopatico
- Ruolo prognostico della sarcopenia
- Fabbisogni nutrizionali del paziente con epatopatia cronica (ASH, NAFLD/NASH, cirrosi epatica)
- Gestione del paziente con encefalopatia epatica: ridurre la quota proteica?

VALUTAZIONE NUTRIZIONALE NEL PAZIENTE EPATOPATICO

Nei pazienti con cirrosi epatica la prevalenza e la severità della malnutrizione calorico-proteica dipendono strettamente dal grado di severità della malattia di base, variando da un 20% nei pazienti con cirrosi compensata fino ad un 60% dei pazienti con cirrosi avanzata [2].

La valutazione nutrizionale nel paziente epatopatico può essere complicata: nell'epatopatia avanzata, infatti, la riduzione della capacità protidosintetica del fegato rende poco valutabili gli indici nutrizionali come albumina, prealbumina e transferrina, e le profonde alterazioni della composizione corporea, specialmente l'accumulo di liquido ascitico e la presenza di edemi declivi, rende difficile l'interpretazione del peso corporeo e l'utilizzo di alcune tecniche di analisi della composizione corporea come la bioimpedenziometria.

Ciononostante le linee guida raccomandano di eseguire regolarmente uno screening nutrizionale nel paziente con epatopatia, in quanto anche in questa patologia, come in altre condizioni croniche, la malnutrizione è associata ad una maggiore prevalenza di complicanze (ascite e sindrome epato-renale), maggiori tempi di degenza e costi di ospedal-

izzazione, ed una più alta mortalità. Alcuni studi descrittivi mostrano che nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato per malattia epatica end-stage la presenza di malnutrizione e/o sarcopenia preoperatoria è associata a maggiore morbilità e mortalità [2]. Vi è pertanto un forte consenso nel raccomandare la prevenzione della malnutrizione calorico-proteica e il deficit di micronutrienti nei pazienti con cirrosi epatica. [2]

Lo screening nutrizionale deve essere eseguito con strumenti validati: il MUST e l'NRS-2002 sono test di screening validi per la valutazione di pazienti ospedalizzati ma nessuno dei due è validato su pazienti con epatopatia avanzata. Attualmente una delle migliori opzioni possibili è il Royal Free Hospital Nutrition Prioritizing Tool (RFH-NPT) [3,4] che è stato sviluppato come strumento di screening in questa specifica popolazione, ed in uno studio di comparazione il RFH-NPT è risultato più sensibile nell'individuare soggetti epatopatici a rischio di malnutrizione rispetto al NRS-2002.[3]

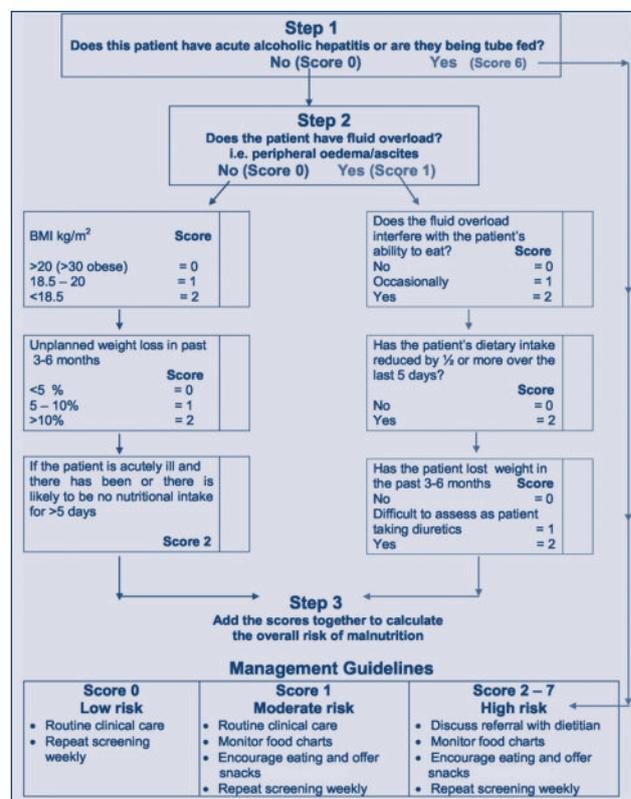


Figura 1

Per quanto riguarda la valutazione della spesa energetica a riposo andrebbe preferita la valutazione mediante calorimetria indiretta, ove possibile. In assenza di calorimetria, è possibile considerare i pazienti con epatopatia alcolica, insufficienza epatica acuta e cirrosi epatica avanzata come soggetti con Resting Energy expenditure (REE) aumentata, mentre i pazienti con steatoepatite non alcolica (NAFLD) non si ritiene abbiano un metabolismo basale aumentato, data la frequentissima coesistenza di obesità. Pertanto, nel paziente cirrotico soprattutto in presenza di complicanze della malattia, in linea di massima si raccomanda di aumentare gli introiti calorico-proteici a meno che non ci troviamo innanzi ad un paziente francamente obeso, nel quale vedremo sarà importante soprattutto il mantenimento della quota proteica. [2]

COMPOSIZIONE CORPOREA E RUOLO PROGNOSTICO DELLA SARCOPENIA

La composizione corporea nei pazienti cirrotici è profondamente alterata e caratterizzata da deplezione proteica ed accumulo di acqua corporea, con sodioretensione che può manifestarsi fin dai gradi più precoci della malattia. Una caratteristica tipica dell'epatopatico è la progressiva perdita di massa muscolare scheletrica fino all'instaurarsi di un vero e proprio quadro di sarcopenia. La sarcopenia è una complicanza maggiore nella cirrosi epatica ed è un aspetto distintivo della malnutrizione in questi pazienti a causa delle alterazioni del metabolismo energetico causate dalla disfunzione epatocitaria, ed è stato riportato che circa il 50-70% dei pazienti cirrotici sviluppa sarcopenia [5], siano essi sottopeso o sovrappeso/obesi: infatti anche nei pazienti con NASH, frequentemente sovrappeso od obesi, si osserva una progressiva perdita di massa muscolare (obesità sarcopenica) [2]. La severità della sarcopenia correla direttamente con il grado dell'epatopatia misurata con il Child-Pugh Score.

La sarcopenia nell'epatopatia è un processo che riconosce diversi fattori causali:

Ridotto intake di nutrienti dovuto ad anoressia progressiva e/o presenza di ingombro addominale nei pazienti con ascite a cui si può aggiungere parziale malassorbimento di nutrienti dovuto alla alterata motilità intestinale e all'overgrowth batterico comune in questi pazienti.

Alterato metabolismo: i depositi di glicogeno epatici sono ridotti nel paziente cirrotico, pertanto per il mantenimento di adeguati livelli di glucosio vi è una accelerata risposta al digiuno con spiccata tendenza al catabolismo proteico per utilizzo degli aminoacidi a scopo gluconeogenetico. In particolare risultano ridotti i livelli plasmatici di aminoacidi ramificati (BCAA) leucina, isoleucina e valina, che sono una delle fonti energetiche preferenziali per il muscolo scheletrico: ridotti livelli di questi nutrienti potrebbero peggiorare il catabolismo muscolare. Nei pazienti cirrotici è stato riscontrato un aumento della lipolisi e proteolisi muscolare

come conseguenza dei ridotti depositi epatici di glicogeno dopo periodi di digiuno significativamente più brevi rispetto ai controlli (digiuno notturno versus 36 ore di digiuno) [6].

Squilibrio fra stimoli anabolici e catabolici per il muscolo scheletrico: in particolare si osserva una progressiva riduzione degli stimoli anabolici all'avanzare della malattia (ridotto esercizio fisico, ridotti livelli di BCAA, ridotti livelli di testosterone e di IGF1) ed un progressivo aumento di fattori catabolici come l'iperammoniemia, l'inattività motoria e l'aumento di citochine (mio statina) che inibiscono la proliferazione delle cellule muscolari o attivano le vie di degradazione muscolare [6].

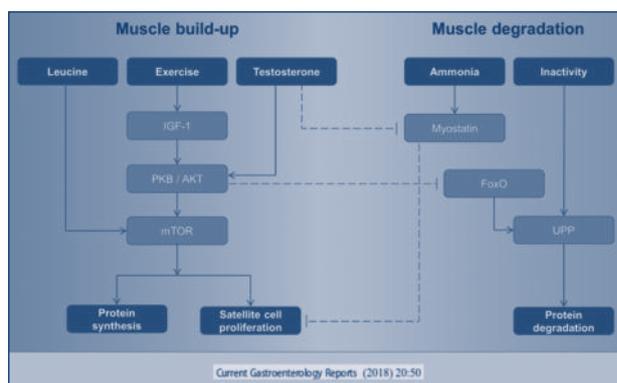


Figura 2

La sarcopenia può essere diagnosticata quando vi è perdita di massa muscolare evidenziata da una delle tecniche di valutazione della composizione corporea oppure perdita della sua funzionalità (misurabile ad esempio con l'Hand Grip Strenght o il Six Minutes WalkDistance test).

Le linee guida a questo proposito consigliano la ricerca sistematica della presenza di sarcopenia nella NASH, nella cirrosi di ogni eziologia e nel trapianto epatico, in quanto la sarcopenia è un forte predittore di mortalità e morbilità [2,5]. Quando possibili e disponibili, le metodiche radiologiche (DEXA; TC/RMN a livello della terza vertebra lombare) sono da privilegiare in quanto più precise e non influenzate da eventuale scompenso ascitico. A causa di edemi e ascite l'utilizzo della BIVA è più difficile nel paziente scompensato, potendo essere utilizzata solamente per la misurazione dell'angolo di fase e delle variazioni dell'acqua corporea, mentre le equazioni per la derivazione degli altri indici di composizione corporea non possono considerarsi affidabili nel caso di paziente fortemente edematoso.

Le linee guida ESPEN affermano comunque che con le evidenze attuali anche l'angolo di fase misurato con la bioimpedenziometria e l'HandgripStrenght permettono una valutazione del rischio di mortalità nel paziente cirrotico [2], quindi è possibile anche con la sola BIVA ottenere un importante parametro clinico e prognostico.

La misurazione della Handgrip Strength è una metodica rapida e valida per misurare indirettamente la performance della massa muscolare e per valutare nel tempo l'efficacia dell'intervento nutrizionale. Alcuni studi hanno mostrato anche che può essere un buon predittore del tasso di complicazioni entro l'anno successivo [2].

Le misure antropometriche come la mid-arm-circumference e la plica tricpitale sono sicuramente metodi economici, non invasivi e utilizzabili al letto del paziente ma risentono notevolmente della variabilità inter-operatore [2].

FABBISOGNI NUTRIZIONALI DEL PAZIENTE CON CIRROSI EPATICA: QUOTA CALORICA E PROTEICA, FABBISOGNI DI SPECIFICI MICRONUTRIENTI

Nei pazienti con epatopatia cronica o cirrosiepatica compensata e stile di vita sedentario le linee guida consigliano di garantire un apporto calorico pari a $1,3 \times \text{REE}$. Nei pazienti con cirrosi senza ascite si dovrebbe utilizzare il peso reale nelle equazioni predittive e per il calcolo del fabbisogno proteico, mentre nel paziente ascitico andrebbe utilizzato il peso ideale [2]. Si raccomanda di distribuire gli apporti alimentari in almeno 3 pasti principali e 2-3 spuntini di cui uno prima di coricarsi, questo sia per evitare lunghi periodi di digiuno che attivano il catabolismo proteico sia per facilitare la compliance del paziente alla dieteriducendo il volume di ciascun pasto (importante soprattutto nei pazienti con ascite ed anoressia nelle fasi più avanzate di malattia) [2]. Allo scopo di limitare l'insorgenza o il peggioramento degli edemi declivi o dell'ascite viene consigliata una dieta iposodica, con la consapevolezza però che queste diete possono essere assai poco palatabili; pertanto, a fronte del rischio concreto di malnutrizione rispetto alle deboli evidenze di efficacia della dieta iposodica nel prevenire lo scompenso ascitico, si raccomanda di non insistere con una alimentazione iposodica se questo inficia la compliance del paziente e ne riduce gli apporti alimentari [2].

Nel paziente con cirrosi epatica e malnutrizione dovrebbe essere garantito un apporto calorico di 30-35 Kcal/Kg/die, non è invece raccomandato un aumento degli introiti calorici nel paziente con cirrosi epatica e obesità, condizione molto frequente nell'evoluzione cirrotica della NAFLD/NASH o nel paziente obeso sottoposto a trapianto epatico, a rischio di sviluppare obesità sarcopenica nel post-trapianto [2].

Il paziente cirrotico con o senza complicanze è da considerarsi a più alto rischio di malnutrizione e soprattutto di sarcopenia pertanto viene raccomandato di prestare particolare attenzione alla quota proteica: viene consigliato un apporto proteico di 1,2 g/Kg/die nel paziente con cirrosi compensata e 1,5 g/Kg/die nel paziente con cirrosi e malnutrizione o sarcopenia [2]. Studi precedenti hanno mostrato come l'aumento della quota proteica nel paziente con cirrosi epatica sia ben tollerata e sicura e migliori l'anabolismo muscolare [2].

Le ultime linee guida ESPEN raccomandano, sulla base dei dati a disposizione, la supplementazione orale a lungo termine con aminoacidi ramificati (BCAA) nel paziente con cirrosi avanzata alla dose di 0,25 g /kg/die di peso ideale da conteggiare nella quota proteica complessiva [2], in quanto le evidenze sull'utilizzo di BCAA nel paziente con cirrosi avanzata sono a favore di un miglioramento della qualità di vita e del tempo di malattia libero da eventi, anche se non impattano sulla mortalità [2]. I supplementi di BCAA possono inoltre agevolare il raggiungimento della quota proteica complessiva in quei pazienti in cui è difficile l'assunzione con la sola dieta o per limitare la quota proteica proveniente da carne ed altri alimenti di origine animale [1,2].

La carenza di vitamine idrosolubili, soprattutto quelle del gruppo B, è abbastanza comune nella cirrosi e soprattutto in quella ad eziologia alcolica. I pazienti con cirrosi alcolica sono fra quelli a maggior rischio di malnutrizione, non tanto per particolari caratteristiche dell'epatopatia, quanto piuttosto perché l'alcolismo si lega a stili di vita non salutari e condizioni socio sanitarie precarie che favoriscono la malnutrizione. La carenza di vitamine liposolubili si riscontra soprattutto nella cirrosi ad eziologia colestatica, nel deficit di salibiliari ed ancora nella cirrosi alcolica [2].

Le linee guida raccomandano nel paziente cirrotico la supplementazione con vitamine e micronutrienti sia in caso di deficit conclamato che anche solo sospetto. In un'ottica pratica, si raccomanda la supplementazione di micronutrienti almeno per le prime due settimane di rialimentazione in tutti i pazienti cirrotici malnutriti [2], data l'elevata prevalenza di deficit di micronutrienti in questa popolazione. Va ricordato che la carenza di vitamine del gruppo B, soprattutto la Tiamina, aumenta il rischio di Sindrome da Refeeding e di encefalopatia di Wernicke durante la rialimentazione, soprattutto nella cirrosi ad eziologia alcolica [2].

Un discorso a parte meritano i pazienti con NAFLD/NASH e cirrosi dismetabolica. Il paziente con NAFLD o NASH-cirrosi è spesso un paziente con obesità e sindrome metabolica, in cui coesistono, oltre alla epatopatia, una serie di altri fattori di rischio cardiovascolare come diabete di tipo 2, dislipidemia ed ipertensione. In questi pazienti il cardine della terapia nutrizionale è la modifica dello stile di vita. Alcuni studi hanno dimostrato che il calo ponderale graduale di almeno il 7-10 % del peso corporeo si è dimostrato efficace nel ridurre tutti gli indici biochimici, ecografici e istologici di steatoepatite: in particolare un calo ponderale del 9-10% si associa ad un miglioramento della fibrosi ed una risoluzione completa della NASH [7]. Un calo di peso meno pronunciato è associato a un miglioramento della steatosi, infiammazione ed enzimi epatici ma non della fibrosi [7]. In questi pazienti l'approccio è multidisciplinare e prevede il controllo di tutte le comorbidità e la modifica dello stile di vita con dietoterapia ed attività motoria regolare. Non vi sono evidenze robuste che spingano

a preferire una particolare composizione della dieta ipocalorica per il paziente con NAFLD: sia approcci "low-fat" che "low-carb" si sono dimostrati efficaci nella perdita di peso a breve termine, così come le very-low-calorie diets si sono dimostrate efficaci e sicure nel ridurre il peso corporeo e migliorare la NAFLD entro 12 settimane [2], anche se nel paziente con obesità ma già in cirrosi gli approcci dietoterapici con eccessiva restrizione calorica andrebbero evitati in quanto comportano comunque un discreto catabolismo di massa magra [4]. Sul lungo periodo, il pattern alimentare che attualmente ha più robuste evidenze di efficacia nel trattamento della siNAFLD/NASH e sindrome metabolica è la dieta mediterranea moderatamente ipocalorica associata a regolare attività motoria. Quest'ultima ha effetto duplice: aumenta il dispendio energetico favorendo il calo ponderale e previene la sarcopenia agendo come stimolo anabolico sul muscolo. [2] Comporta inoltre una riduzione dei trigliceridi intraepatici e del tessuto adiposo viscerale e migliora l'insulinoresistenza, anche nei casi in cui non è accompagnata da imponente calo ponderale. [2] Nella piccola quota di pazienti con NAFLD ma con BMI < 30 la raccomandazione principale è quella di praticare regolare attività motoria. [2] Nei pazienti con cirrosi NASH relata va posta attenzione alla obesità sarcopenica, pertanto andrebbe comunque garantita una quota proteica di 1,2 g/Kg/die nella cirrosi compensata e 1,5 g/Kg/die se presente sarcopenia o complicanze della cirrosi [2].

I pazienti obesi con NAFLD o NASH-cirrosi in caso di gravi patologie acute intercorrenti e necessità di nutrizione artificiale dovrebbero ricevere 25 Kcal/Kg/die di peso ideale e un introito proteico che varia da 2 g/Kg/die su peso ideale se BMI 30-40 fino ad un valore di 2,5 g/Kg/die su peso ideale se BMI >40, per preservare la massa magra e prevenire la sarcopenia [2,8].

Nei pazienti cirrotici che non si alimentano per os in cui è necessaria la nutrizione artificiale la NE è quasi sempre la prima opzione da considerare, a meno di sanguinamento gastrointestinale acuto in atto [2]. La presenza di varici esofagee di per se non costituisce controindicazione assoluta alla NE via SNG, mentre il posizionamento di una PEG può comportare complicanze legate alla presenza di ascite o di varici esofagee, pertanto va considerata in casi particolari e ben selezionati [2]. Se l'alimentazione orale è assente od insufficiente e la NE non è praticabile va iniziata la NPT [2], tenendo conto della limitazione ad utilizzare elevati volumi di fluidi in questi pazienti a causa della tendenza a formare edemi.

Nei pazienti con NAFLD/NASH e obesità grave l'opzione della chirurgia bariatrica come strumento efficace per la riduzione del peso corporeo andrebbe tenuta in considerazione. [2]

GESTIONE DEL PAZIENTE CON ENCEFALOPATIA EPATICA: RIDURRE LA QUOTA PROTEICA?

Storicamente era invalsa la pratica di prescrivere diete ipoproteiche nei pazienti cirrotici perché si riteneva che le scorie azotate derivanti dal metabolismo proteico potessero contribuire ad innalzare l'ammoniemia e causare o peggiorare l'encefalopatia epatica.

Negli ultimi anni diverse società scientifiche hanno evidenziato come questa pratica sia in realtà controproducente, perché la riduzione della quota proteica peggiorerebbe la tendenza al catabolismo proteico già presente nella cirrosi e contribuirebbe essa stessa al peggioramento dell'encefalopatia epatica [1,2,4]. Pertanto si raccomanda di non ridurre la quota proteica di prassi nel paziente con encefalopatia epatica, ma di mirare al raggiungimento dei target proteici raccomandati ed evitando lunghi periodi di digiuno [1,2,4]. L'unica eccezione è costituita da pazienti con encefalopatia epatica severa e sanguinamento gastrointestinale attivo in fase di stabilizzazione clinica [1,4].

Vi sono evidenze che i pazienti con encefalopatia epatica tollerino senza problemi diete normoproteiche e che i loro fabbisogni di azoto siano gli stessi dei pazienti con cirrosi senza encefalopatia [1,4]. Nella rara evenienza che un paziente non tolleri una dieta normo-iperproteica, ossia sviluppi un quadro di encefalopatia epatica assumendo normali quantitativi di proteine da diverse fonti, il passaggio ad una dieta a base di proteine vegetali potrebbe essere favorevole [2] anche se gli studi che valutano l'effetto delle diete a base di proteine vegetali sono ancora pochi. La supplementazione orale con BCAA alle dosi raccomandate, in somministrazioni refratte durante la giornata, può facilitare il raggiungimento di una adeguata quota proteica nei pazienti che non tollerano un eccesso di proteine animali: la sostituzione della carne con proteine vegetali e aggiunta di supplementi di BCAA è preferibile rispetto alla riduzione della quota proteica totale della dieta. [1]

Una metanalisi Cochrane sull'utilizzo di BCAA nei pazienti con encefalopatia epatica, confrontando anche la somministrazione per os versus quella e.v., conclude che i supplementi di BCAA hanno un impatto positivo sulla encefalopatia epatica e migliorano la qualità di vita, ma non modificano la sopravvivenza [9]. Non vi è invece evidenza di particolari vantaggi nella somministrazione di BCAA per via endovenosa rispetto alla via orale/enterale negli episodi di encefalopatia epatica overt [9].

Bibliografia

Merli M, Berzigotti A, Zelber-Sagi S et al. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. J. Hepatol 2019 Jan;70(1):172-193.

Plauth M, Bernal W, Dasarathy S et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr* 2019 Apr;38(2):485-521.

Borhofen SM, Gerner C, Lehmann J et al. The Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool is an independent predictor of deterioration of liver function and survival in cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2016 Jun;61(6):1735-43.

Amodio P, Bemeur C, Butterworth W et al. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism Consensus. *Hepatology* 2013 Jul;58(1):325-36.

Jindal A and Jagdish RK. Sarcopenia: ammonia metabolism and hepatic encephalopathy. *Clin Mol Hepatol* 2019 Sep; 25(3):270-279.

Stirnemann G, Ebadi M, Tandon P, et al. Should sarcopenia increase priority for transplant or is it a contraindication? *Curr Gastroenterol Rep*. 2018 Sep;20(11):50.

Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015 Aug;149(2):367-78.

McClave SA, Taylor BE, Martindale RG et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016 Feb;40(2):159-211.

Gluud LL, Dam G, Les I et al. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, issue 5 Art. No.: CD001939.

DIDASCALIE FIGURE

Figura 1: Royal Free Hospital Nutrition Prioritizing Tool (RFH-NPT). [4]

Figura 2: Rappresentazione schematica dei fattori anabolici e catabolici a livello del muscolo scheletrico nel paziente epatopatico [6].

EMERGENZA COVID 19 E RETE DIETOLOGICA PROVINCIA AUTONOMA DI TRENTO

C. Pedrolli

SS Dietetica e Nutrizione Clinica, Ospedale Santa Chiara, Azienda Provinciale Servizi Sanitari, Trento

Indirizzo per corrispondenza: carlo.pedrolli@apss.tn.it

Via P. Orsi n. 1 - Ospedale Santa Chiara, Azienda Provinciale Servizi Sanitari, Trento

Parole chiave: Servizi di Dietetica e Nutrizione Clinica; emergenza COVID-19; organizzazione sanitaria.

INTRODUZIONE

L'emergenza COVID -19 è pervenuta in modo traumatico e improvviso sulla sanità mondiale; dalla sua partenza in una (per noi) sconosciuta città Cinese di 10 milioni di abitanti, Wuhan (1), rapidamente è arrivata in Europa (2) dove ha trovato un avamposto come l'Italia, (3) dove è stata duramente affrontata dalla Sanità Italiana con importanti misure non solo di distanziamento sociale ma anche di lock down (4) che ha riguardato la pressoché totalità delle industrie, degli uffici e delle attività commerciali con l'esclusione delle attività strategicamente impossibili da vicariare il altro modo.

Tale "tempesta" ha investito anche i Servizi di Dietetica e Nutrizione Clinica della Provincia Autonoma di Trento; al termine della fase 1 della pandemia sul territorio trentino è sembrato importante prendere contatto con tutti i dipendenti dei servizi di Dietetica e Nutrizione Clinica a mezzo di un questionario per capire come è stata affrontata l'emergenza COVID-19 dal punto di vista organizzativo e soprattutto per cogliere il "sentiment" attuale

MATERIALI E METODI

La Provincia Autonoma di Trento ha circa 500.000 abitanti, distribuiti per circa 1/3 nei due principali centri (Trento e Rovereto) e per i restanti 2/3 in vallate che a loro volta hanno di norma un capoluogo di vallata e numerosi paesi periferici. La realtà sanitaria è gestita da un'unica Azienda Sanitaria (5) (Azienda Provinciale Servizi Sanitari) che garantisce sia i servizi Ospedalieri che i servizi Territoriali; gli Ospedali costituiscono presidi Ospedalieri seguiti da una Direzione Unica denominata Servizio Ospedaliero Provinciale (SOP); all'interno di tale SOP esistono i seguenti presidi Ospedalieri: Ospedale di Trento (Ospedale Regionale), dotato di 751 posti letto (PL), Ospedale di Rovereto (Ospedale provinciale), dotato di 290 PL e i seguenti presidi Ospedalieri Distrettuali (Cles, dotato di 97 PL, Borgo Valsugana, dotato di 74 PL, Tione, dotato di 60 PL, Arco, dotato di 91 PL, Cavalese, dotato di 69 PL), per un totale complessivo di 1432 PL6. Tali dotazioni hanno avuto delle modifiche relative ad una diversa individuazione di posti letto COVID dedicati.

L'unico Servizio Di Dietologia e Nutrizione Clinica dotato di personale dedicato medico è il Servizio di Dietologia e Nutrizione Clinica di Trento, che ha un organico di 10 dietiste, un coordinatore dietista, una segretaria e 3 dirigente

medici dietologi; il servizio di Rovereto è composto da 4 dietiste; gli altri Presidi Ospedalieri, tranne quello di Cavalese, sono dotati di una singola dietista, per un totale di n. 19 dietiste.

All'inizio della fase 2 della emergenza COVID si è ritenuto di inviare un questionario confezionato come foglio google per conoscere come è stata affrontata nei singoli servizi Dietologici l'emergenza COVID e anche e soprattutto per sondare le future prospettive organizzative. I dati sono stati poi elaborati con il foglio elettronico Excel.

RISULTATI

Sono stati inviati n. 23 questionari a tutti i dipendenti APSS dei Servizi di Dietetica e Nutrizione Clinica (SDNC); hanno risposto in 20 (87%), così suddivisi : medici dietologi 3 (15%), dietisti 15 (75%), dietista coordinatrice 1 (5%), personale amministrativo 1 (5%). Di quelli che hanno risposto 2 erano di sesso maschile (10%), 18 di sesso femminile (18%). Per quanto riguarda le classi di età dei dipendenti dei vari servizi, 4 erano fra i 20 e i 29 anni (20%), 1 fra i 30 e i 39 anni (5%), 3 fra i 40 e i 49 anni (15%), 7 fra i 50 e i 59 anni (35%), 3 di età superiore ai 60 anni (15%).

Per l'anzianità di servizio del personale vedi la fig 1.

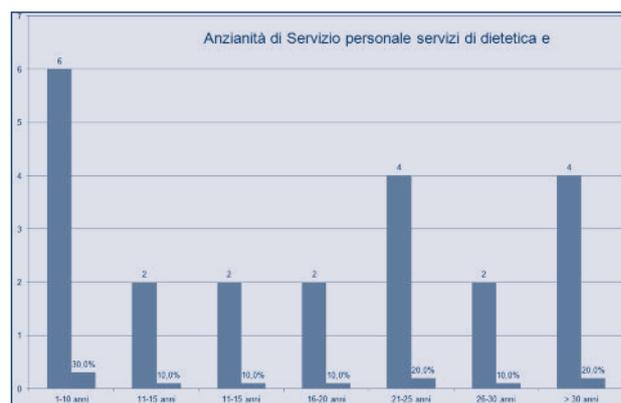


Figura 1
anzianità di servizio personale SDNC; in blu indicata la numerosità delle classi di anzianità di servizio e in rosso la percentuale di tali classi rispetto al personale dietologico totale

E' stato chiesto se durante l'emergenza COVID i servizi di Dietetica e Nutrizione clinica fossero stati chiusi anche per breve periodo: solo 2 (11%) hanno risposto sì, gli altri 17 (89%) hanno risposto che i SDNC non avevano mai chiuso. A domanda se i turni di lavoro fossero stati modificati dalla emergenza COVID 19, solo 4 (20%) rispondevano in modo

affermativo mentre invece 16 (80%) rispondevano in modo negativo; solo 2 dipendenti (10%) dichiaravano di aver avuto difficoltà a raggiungere il posto di lavoro durante l'emergenza.

Per quanto attiene la pausa pranzo la soluzione adottata è indicata nella fig. 2

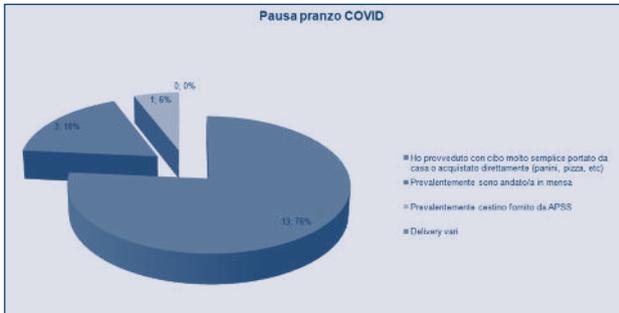


Figura 2
Come è stata affrontata la pausa pranzo presso i SDNC durante l'emergenza COVID-19i

Solo in un caso (5%) sono stati adottati cambiamenti nell'arredamento dei vari studi/ambulatori; in 18 casi (95%) non ne è stato effettuato nessuno. Per quanto riguarda le dotazioni informatiche 12(60%) dichiarano PC portatile con webcam o webcam montata su PC fisso, mentre 8 (40%) non hanno tali dotazioni informatiche.

Per quanto riguarda il cambiamento del clima lavorativo durante l'emergenza COVID-19 10 (53%) riferiscono un cambiamento positivo, mentre 9 (47%) dichiarano un cambiamento negativo del clima; tali cambiamenti sono stati dettagliati in vario modo; le 4 proposte sono state indicate in Tab I.

Il clima è stato caratterizzato da una maggiore coesione e affiatamento sia all'interno che fuori il servizio di dietetica
Il clima è stato caratterizzato principalmente dalla paura del contagio fra operatori del servizio cosa che ha reso difficile la coabitazione
Il clima è stato caratterizzato dalla grande preoccupazione per chi era rimasto a casa con la paura del contagio nei loro confronti
Il clima è stato caratterizzato principalmente dalla paura del contagio fra operatori del servizio cosa che ha reso difficile la coabitazione
Tensione iniziale per l'organizzazione in telemedicina; rapporto a distanza con i reparti e conseguente minor capacità nel comprendere le richieste
Soprattutto all'inizio le disposizioni della direzione erano carenti, si è creato un clima di tensione e di ansia; in seguito la situazione è migliorata, ma tutt'ora le indicazioni sono scarse
•Ho notato grande solidarietà tra colleghi e maggiore elasticità nel gestire le varie situazioni.
•Era abbastanza collaborativo perché sono venute a mancare determinate persone

Tab I
Principali segnalazioni riguardo al clima (in neretto); altri commenti in carattere normale

Per quanto riguarda la modalità della gestione delle consulenze in Reparto il 100% le ha effettuate in remoto. Alla domanda se sarebbe stato gradito/necessario un maggiore coordinamento fra i vari operatori dei SDNC 8

(40%) hanno risposto in modo negativo e 12 (60%) in modo affermativo.

La fornitura di DPI è stata indicata nella fig. 3

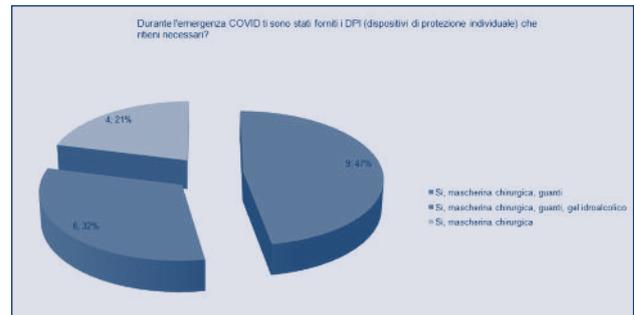


Figura 3
Fornitura DPI ai SDNCi

Nella fig.4 viene indicata quale sia la modificazione futura più importante da attuare all'interno di Le altre eventuali proposte organizzative sono state accorpate nella tab II.

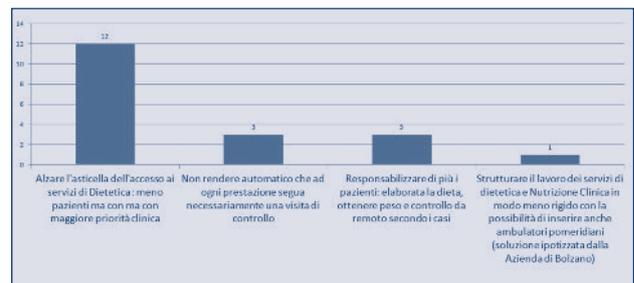


Figura 4
Suggerimenti su come re-impostare l'attività dietologica post-COVID

<ul style="list-style-type: none"> •la possibilità di fare incontri di gruppo per patologia es: gestione dell' obesità,, diabete tipo II •Corsi di aggiornamento al personale infermieristico sul territorio per un utilizzo efficace del MUST o altre metodiche per la valutazione del rischio di malnutrizione e monitoraggio nell'uso degli integratori forniti. •Trovare spazi separati per lo svolgimento dell'attività ambulatoriale e per quella lavorativa di "ufficio". •In caso di permanenza della necessità del distanziamento sociale in spazi lavorativi "stretti", cicli di telelavoro a turno. •Implementare i controlli in telemedicina per certe categorie di pazienti •Maggiore comunicazione /scambio fra i vari ospedali tramite incontri/aggiornamenti via web •Discussione casi clinici; indicazioni nelle patologie renali; aggiornamenti su nutrizione enterale •Lavoro a turni •Effettuare alcune visite di c.ilo telefonicamente spt nel caso di pazienti molto complianti che afferiscono ad ambulatorio obesità, celiachia, gravidanza •Preparare delle presentazioni e/o video lezioni per effettuare interventi educazionali da remoto; •Fare attività ambulatoriale anche nel pomeriggio per ridurre il n. di pazienti visti nello stesso momento della giornata • distribuzione degli ambili (per dietiste) di intervento (con rotazione) per meglio specializzarsi e per ambulatori; •obiettivi da raggiungere da assegnare al paziente per responsabilizzarlo e possibilità di qualche controllo telefonico ravvicinato oltre alla visita in ambulatorio
--

Tab II
Principali proposte operative di riorganizzazione emerse dalla lettura del questionario

Un SDNC nella fase post COVID-19. Tutti gli operatori dei SDNC (100%) hanno manifestato la disponibilità a partecipare a momenti formativi/di coordinamento via teleconferenza.

DISCUSSIONE

Il Trentino, Provincia autonoma, all'ultima rilevazione aveva 540571 abitanti (6); il che significa che 3 dietologi equivalgono a 0,55 dietologi ogni 100.000 abitanti e le dietiste sono pari a 3,51 per 100.000 abitanti. Non siamo personalmente a conoscenza che esistano standard qualitativi riconosciuti dal Ministero della salute che ancorino la consistenza del personale dietologico alla numerosità della popolazione.

Per quanto riguarda le classi di età è possibile affermare che circa il 50% del personale dei SDNC risulta essere fra i 20 e i 49 anni di età, il restante 50% risulta essere dai 50 anni fino all'età pensionabile. Confrontando tali dati con dati di letteratura relativi all'età dei dipendenti del SSN, i SDNC hanno una proporzione di dipendenti > 49 anni di circa il 50% Vs il 60% di pari fascia di età dei dipendenti del SSN (7); ciò appare un buon equilibrio fra un buon ricambio generazionale pur mantenendo in servizio personale dotato anche di grande esperienza.

Per quanto attiene l'emergenza COVID-19 solo una piccola percentuale di SDNC è stato chiuso, sia pure per pochi giorni; ottimo segnale di resilienza da parte del mondo dietologico e grande capacità di affrontare in sicurezza una emergenza che non si era mai presentata prima. In letteratura non abbiamo trovato riscontri se non nella preoccupazione di garantire servizi nutrizionali soprattutto alle fasce deboli della popolazione con particolare riferimento alle fasce pediatriche (8).

Questa resilienza si è manifestata mantenendo gli stessi orari di lavoro precedenti all'emergenza; anche la precarietà dei mezzi di trasporto ha reso difficile solo ad una modesta quota di personale dei SDNC l'accesso al posto di lavoro.

Particolarmente interessante vedere come hanno affrontato specialisti del mondo della nutrizione il momento della pausa pranzo; nessuno si è affidato ad una ditta di delivery, la gran parte degli operatori ha operato in autonomia con cibo portato da casa o comprato nei negozi di prossimità; pressochè trascurabile la proporzione di quanti hanno utilizzato i cestini forniti dalla mensa o si sono recati nella mensa stessa; la cosa meriterebbe un approfondimento per chiarire se in tale occasione vi sia stata una forma di diffidenza nei confronti del servizio mensa o se magari invece l'accesso alla mensa non fosse percepito come sicuro (9).

Un certo allarme è legato invece al fatto che pressochè nessuno abbia sentito l'esigenza di apportare qualche modifica "architettica" all'interno della propria postazione di lavoro (10). Molto interessante invece la dotazione di strumentazione a tipo webcam presso i SDNC, che permetterebbe con un piccolo ulteriore investimento di avere "in linea" tutto il personale dietetico di una intera provincia, dando corpo alla rivoluzione digitale della pubblica amministrazione (11).

Sorprendentemente l'emergenza COVID-19 ha migliorato il clima lavorativo in più del 50% del personale (12); il tutto sembra legato prevalentemente ad una certa solidarietà fra colleghi 14; non manca tuttavia la sensazione che forse essere in meno a lavorare nello stesso ambiente di lavoro in qualche modo smorza le tensioni e le ansie.

Tutto il personale ha lavorato in remoto per quanto riguarda l'attività consulenziale in Ospedale sia per l'area COVID che per l'area non COVID.

Tutti hanno manifestato una disponibilità ad attività formative in remoto.

Per quanto riguarda le proposte per una riorganizzazione della attività dietologico-nutrizionale in era post COVID il messaggio più forte è sicuramente sul trovare tempi e modi per qualificare meglio la casistica dei propri pazienti; emerge una tensione a vedere meno pazienti ma con maggiore complessità; questa è una sfida non indifferente per il futuro dietologico.

Sono poi state elencate numerose proposte per la riorganizzazione dei SDNC; esse spaziano da una diversa turnazione sia degli ambulatori che del personale in essi impiegato a rapporti anche di tipo formativo da condividere con altre categorie professionali come gli infermieri; non mancano proposte per diversificare in termini ergonomici ed organizzativi le postazioni di lavoro e gli ambulatori. Si percepisce anche la necessità di responsabilizzare di più il paziente nel proprio controllo passando da un approccio direttivo nei confronti del paziente ad un approccio maggiormente empatico.

CONCLUSIONI

L'emergenza COVID-19 ha fortemente impegnato i SDNC non solo in un nuovo campo clinico, ma anche a rivedere ed aggiornare le proprie modalità operative; ora passata la fase acuta si tratta di prendere quello che è successo e di riprendere l'attività clinica utilizzando l'emergenza COVID-19 come modalità di cambiamento.

Si ringrazia tutto il personale dei SDNC del Trentino per la collaborazione fornita nel rispondere al questionario inviato e per la disponibilità alla collaborazione sempre dimostrata.

Bibliografia

1. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. Epub 2020 Mar 11.
2. Lescure F-X, Bouadma L, Nguyen D, Parisey M, Wicky P-H, Be-hillil S, Gaymard A, Bouscambert-Duchamp M, Donati F, Le Hin-grat Q, Enouf V, Houhou-Fidouh N, Valette M, Mailles A, Lucet J-C, Mentre F, Duval X, Descamps D, Malvy D, Timsit J-F, Lina B, van-der-Werf S, Yazdanpanah Y. Clinical and Virological Data of the First Cases of COVID-19 in Europe: A Case Series. *Lancet Infect Dis* 2020 Mar 27;S1473-3099(20)30200-0. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30200-0. Online ahead of print..
3. Rosenbaum N L. Facing Covid-19 in Italy - Ethics, Logistics, and Therapeutics on the Epidemic's Front Line. *New Engl J Med*. 2020 May 14;382(20):1873-1875. doi: 10.1056/NEJMp2005492. Epub 2020 Mar 18.
4. Chintalapudi N, Battineni G, Amenta F. COVID-19 virus outbreak forecasting of registered and recovered cases after sixty day lockdown in Italy: A data driven model approach. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020 Apr 13;S1684-1182(20)30098-0. doi: 10.1016/j.jmii.2020.04.004. Online ahead of print.

5. www.apss.tn.it accessed 20.05.20
6. www.provincia.tn.it accessed 19.05.2020
7. ARAN (Agenzia per la Rappresentanza Negoziabile delle Pubbliche Amministrazioni). Anzianità ed età del personale pubblico. Roma, 3/06/2013
8. <https://reliefweb.int/report/world/supporting-children-s-nutrition-during-covid-19-pandemic>
9. Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi. [Health protection guideline of enterprises during COVID-19 outbreak]. COVID-19 Emergency Response Key Places Protection and Disinfection Technology Team. Chinese Center for Disease Control and Prevention. 2020 Apr 6;54(4):346-348. doi: 10.3760/cma.j.cn112150-20200217-
10. Fathizadeh H, Maroufi P, Momen-Heravi M, Dao S, Köse Ş, Gambarov K, Pagliano P, Esposito S, Kafil HS. Protection and disinfection policies against SARS-CoV-2 (COVID-19). *Infez Med.* 2020 Ahead of print Jun 1;28(2):185-191.
11. Theorell T. COVID-19 and Working Conditions in Health Care. *Psychother Psychosom.* 2020 Apr 16:1-2. doi: 10.1159/000507765. Online ahead of print.
12. Horesh D, Brown AD. Traumatic stress in the age of COVID-19: A call to close critical gaps and adapt to new realities. *Psychol Trauma.* 2020 May;12(4):331-335. doi: 10.1037/tra0000592.

INFLUENZA DELL'ORDINE DI ASSUNZIONE DEI MACRONUTRIENTI DURANTE UN PASTO PRINCIPALE COMPLETO SULLA CURVA GLICEMICA POSTPRANDIALE IN SOGGETTI SANI

I. Murro¹, M. F. Zerni¹, C. Di Noia¹, S. Paradiso¹, A. Lattanzio¹, F. Castellana², L. Lampignano², R. Zupo², G. De Pergola¹

1. Ambulatorio di Nutrizione Clinica, UOC di Oncologia, Dipartimento di Medicina Interna e Oncologia Clinica, Università degli Studi di Bari, Scuola di Medicina, Policlinico, Piazza Giulio Cesare 11, 70124 Bari

- murro.isanna3@gmail.com, giovanni.depergola@uniba.it

2. Istituto Nazionale di Gastroenterologia, "S. de Bellis", IRCSS, Castellana Grotte, 70013 Bari

ABSTRACT

L'incremento dei livelli glicemici post-prandiali rappresenta il principale fattore di rischio per lo sviluppo del diabete mellito tipo 2. Per questo motivo, il presente studio ha lo scopo di valutare se tramite l'intervento dietetico sia possibile ridurre l'escursione glicemica post-prandiale, invertendo l'ordine di assunzione dei macronutrienti durante un pasto principale, costituito da una porzione di pasta, una porzione di tonno in scatola al naturale ed un frutto. La popolazione presa in esame, costituita da giovani adulti sani, è stata sottoposta per due giornate consecutive, a due regimi dietetici differenti. Il primo modello dietetico aveva lo scopo di riprodurre la sequenza classica del pasto, mentre il secondo è stato predisposto in modo che la portata costituita prevalentemente da carboidrati fosse preceduta dalla portata costituita prevalentemente da proteine. A seguito del monitoraggio glicemico, uno della durata di 120 minuti ed un altro di 180 minuti, si è evinto che l'assunzione di un precarico a base di macronutrienti non glucidici, verosimilmente rappresentati da proteine, ha indotto una significativa riduzione dei livelli circolanti di glucosio rispetto all'assunzione del medesimo pasto consumato secondo la sequenza classica e valutato nei medesimi tempi. Ne deriva che invertire la sequenza di somministrazione dei macronutrienti nel corso di un pasto potrebbe rappresentare una valida strategia per la prevenzione e/o il trattamento del diabete.

PAROLE CHIAVE

Precarico con proteine, inversione del pasto, inversione dei macronutrienti.

INTRODUZIONE

La terapia nutrizionale è da considerare il primo presidio terapeutico per il trattamento del prediabete e del diabete tipo 2. Infatti, sia la quantità di cibo sia la composizione del pasto hanno un profondo impatto su tutti i processi fisiologici che regolano la glicemia postprandiale, ossia lo svuotamento gastrico, l'assorbimento intestinale del glucosio, la funzione pancreatica, la produzione di ormoni gastrointestinali, la estrazione epatica dell'insulina, la captazione del glucosio

da parte dei tessuti sensibili all'insulina e la produzione epatica di glucosio (1).

Le componenti del pasto non rappresentate da carboidrati (proteine e lipidi) possono influenzare la glicemia post-prandiale, riducendola (2,3,4,5,6,7) e la entità di tale effetto è maggiore se proteine e/o lipidi sono consumati prima dei carboidrati rispetto alla condizione in cui gli stessi sono assunti simultaneamente ai carboidrati (4,5). Poiché la ingestione di macronutrienti non rappresentati da carboidrati (proteine o lipidi) prima del pasto ha dimostrato di ridurre l'iperglicemia post-prandiale sia nei soggetti a rischio di sviluppare il diabete tipo 2 sia nei pazienti affetti da tale patologia, con la normalizzazione postprandiale in alcuni casi (8), la inversione della comune sequenza della ingestione dei macronutrienti potrebbe essere considerata una nuova strategia per la prevenzione e la gestione dell'iperglicemia postprandiale. Nel 2006, Gentilcore et al. (4) hanno dimostrato che la ingestione di 30 ml di olio d'oliva prima di un pasto a base di carboidrati riduceva e ritardava il picco glicemico postprandiale in un gruppo di 6 soggetti con diabete tipo 2. Nel 2009, lo stesso gruppo di ricerca ha osservato che l'assunzione di un precarico di 55g di proteine del siero del latte produceva una riduzione della glicemia postprandiale in un gruppo di 8 soggetti affetti da diabete (5). È stata osservata una riduzione del picco glicemico di circa il 40% ed una riduzione dell'escursione glicemica del 50-70% a seguito del consumo di proteine e di vegetali prima dei carboidrati rispetto alla condizione in cui proteine, vegetali e carboidrati sono stati assunti contemporaneamente (18, 22). Dagli studi condotti da Tricò D et al in pazienti con diabete tipo 2 ben controllato (2, 9) è emerso che il consumo simultaneo di proteine e grassi, rappresentati da 50g di parmigiano e 50g di uova, induce una riduzione del 30-50% del picco glicemico e della escursione glicemica indotta da un carico orale di 75 g di glucosio (OGTT). In maniera similare, Jakubowicz et al. (21) ha dimostrato come l'assunzione di 50g di proteine del siero del latte ha prodotto una riduzione del 30% circa dell'escursione glicemica indotta da un carico orale con glucosio. È da notare che, nei pazienti con diabete tipo 2, l'effetto del precarico con macronutrienti non glucidici sulla glicemia postprandiale

appare confrontabile con gli effetti indotti dalla terapia farmacologica mediante farmaci inibitori della dipeptidil peptidasi IV, come il vildagliptin (50 mg) (15). Per contro, il precarico effettuato con acidi grassi saturi potrebbe indurre un deterioramento dell'effetto ipoglicemizzante indotti dagli inibitori delle DPP-4 (23).

Oltre che nei soggetti con diabete, il precarico con nutrienti non glucidici ha dimostrato una riduzione della glicemia dopo il pasto anche in soggetti con normale tolleranza glucidica. In tali soggetti, il consumo prima di un pasto ricco in carboidrati di singoli aminoacidi (26, 27) o proteine del siero del latte (10, 28) o barrette proteiche (11) o latte o derivati dalla soia (29) o margarina (3) induce una riduzione della glicemia postprandiale con effetto dose-dipendente. Ancora, l'assunzione di una miscela di proteine e lipidi prima del pasto ha dimostrato di ridurre l'escursione di glucosio del 32% dopo una OGTT in giovani adulti in buono stato di salute (2). Ancora, l'ingestione di carne, pesce o verdure prima di un piatto a base di riso è in grado di ridurre il picco glicemico postprandiale del 50% e di ritardarlo di 30-60 minuti, comparato con il picco glicemico prodotto dall'assunzione degli stessi alimenti in ordine inverso (riso come primo piatto) (16, 30).

L'effetto delle proteine e dei lipidi sulla glicemia dipende dalla loro abilità nel ritardare lo svuotamento gastrico (2, 4, 9, 16, 29, 32). La modulazione dello svuotamento gastrico condiziona sia la velocità del passaggio del glucosio dallo stomaco all'intestino sia il tempo di assorbimento del glucosio nell'intestino tenue e, complessivamente, sembra influenzare di circa il 30% la escursione precoce della glicemica durante una curva da carico con glucosio (48, 49). Da questo punto di vista, i lipidi sono i macronutrienti che rallentano maggiormente lo svuotamento gastrico (3,48,50-52).

Nel 1989, Cunningham and Read (3) hanno dimostrato che l'effetto dei grassi sullo svuotamento gastrico è maggiore quando questi vengono consumati prima dei carboidrati, piuttosto che assunti in contemporanea con essi, suggerendo che il fenomeno può dipendere dalla digestione dei lipidi in acidi grassi (4, 53, 54). Nel 2009 Ma et al hanno dimostrato per la prima volta che anche un precarico con proteine può rallentare lo svuotamento gastrico (5) e questo dato è stato confermato successivamente da altri gruppi (28). L'effetto prodotto dalle proteine sullo svuotamento gastrico rimane sostanzialmente invariato dopo 4 settimane di esperimento (55), ma è comunque inferiore a quello indotto dai grassi (5, 28, 56). Grassi e proteine mostrano un effetto sinergico sul rallentamento dello svuotamento gastrico. Infatti, l'ingestione di un mix di proteine e lipidi prima del pasto riduce marcatamente l'assorbimento del glucosio proveniente dall'alimentazione sia in soggetti sani (-16%) che in soggetti con diabete tipo 2 (-42%) (2). Coerentemente, Kuwata et al. (16) hanno osservato che il consumo di carne e pesce prima di un piatto a base di riso è in grado di ritardare il tempo di svuotamento gastrico, soprattutto nei soggetti con diabete (16).

L'effetto del precarico con macronutrienti non glucidici sulla glicemia postprandiale dipende fortemente anche dall'azione di stimolo sulla secrezione insulinica che essi svolgono (2,3,4, 16, 17, 21, 27, 57) e, da questo punto di vista, le pro-

teine hanno un effetto più marcato sulla secrezione insulinica rispetto ai lipidi. Ma et al. (5) hanno dimostrato che un precarico con 55 g di proteine del siero del latte migliora la secrezione insulinica di 2 o 3 volte nei soggetti con diabete tipo 2. Questi risultati sono stati confermati sia in soggetti con diabete sia in soggetti con normale metabolismo glucidico (11, 21, 55). L'effetto insulinotropico delle proteine è dose-dipendente (10) ed è dovuto sia ad un'azione diretta delle proteine e degli aminoacidi sulle β cellule sia ad azione indiretta, mediata dall'azione insulinosensibilizzante degli ormoni incretinici (GLP-1 in primis) (57, 58).

I pazienti con diabete tipo 2 presentano un'amplificazione dell'effetto di stimolo delle proteine sulla secrezione insulinica e tale fenomeno potrebbe essere spiegato con un aumento dell'assorbimento degli aminoacidi dopo la digestione delle proteine rispetto a quello dei soggetti sani (57, 62). In aggiunta alla stimolazione diretta del rilascio d'insulina da parte delle cellule β pancreatiche, il precarico di macronutrienti non glucidici potrebbe migliorare anche la biodisponibilità dell'insulina, mediante la riduzione della degradazione dell'ormone, che avviene prevalentemente a livello epatico. Infatti, i dati in letteratura riportano una riduzione di circa il 10% della clearance dell'insulina durante le 2 ore di una curva da carico orale con glucosio, effettuata dopo un precarico di un mix di nutrienti in soggetti con normale tolleranza glucidica o alterata tolleranza glucidica o diabete tipo 2 (18). Uno studio successivo ha mostrato un aumento del 52% dei livelli plasmatici d'insulina in soggetti con diabete tipo 2 durante un carico di glucosio, dovuto sia ad una riduzione del 28% della clearance dell'insulina sia ad un aumento del 22% della secrezione pancreatica di insulina (9). L'effetto ipoglicemizzante indotto dal precarico di proteine e/o lipidi è probabilmente in parte causato dalla stimolazione del rilascio di ormoni incretinici gastrointestinali, tra cui il GLP-1 ed il GIP (5, 28, 55, 63-68). Il GLP-1 ed il GIP stimolano direttamente la secrezione β pancreatica, in maniera sia glucosio-dipendente sia dose-dipendente. Il precarico effettuato sia con sole proteine sia con soli lipidi induce l'aumento del GLP-1 sia in soggetti sani sia in soggetti con diabete; peraltro, soltanto le proteine sono in grado di modificare i livelli circolanti di GIP in soggetti con diabete tipo 2 (4,5,11, 21, 28, 56). È stato osservato che, quando le proteine ed i lipidi sono assunti simultaneamente prima del pasto, si verifica un raddoppiamento della risposta del GIP, associato ad un modesto ma significativo aumento del GLP-1 (2). Allo stesso modo, consumare carne o pesce prima del pasto induce un incremento dei livelli di GLP-1 e GIP sia in soggetti sani che in quelli con diabete tipo 2 (16). Oltre al GLP-1 ed al GIP, le proteine (5,6) ed i grassi (70, 71) possono stimolare il rilascio di altri ormoni intestinali come la colecistochinina (CCK) ed il peptide YY (PYY), che inibiscono lo svuotamento gastrico e l'appetito (71, 72) e stimolano la secrezione insulinica (76-76). Infine, la riduzione dell'appetito e dell'intake calorico dopo l'assunzione di proteine potrebbe contribuire alla perdita di peso che fa seguito al consumo di proteine come precarico a lungo termine (34-38).

Scopo del presente studio è stato quello di confrontare le variazioni glicemiche che si possono ottenere invertendo la co-

mune assunzione delle portate di un tipico pasto italiano. Pertanto, abbiamo confrontato la curva glicemica indotta dall'assunzione di un piatto ricco in carboidrati (pasta) seguito da un piatto prevalentemente proteico (tonno) con quella ottenuta dall'assunzione di una porzione di tonno seguita da un piatto di pasta. Il protocollo ha previsto una doppia valutazione della curva glicidica dal baseline (t0) a 120 minuti, con intervalli di 30 minuti tra una misurazione e la successiva. Abbiamo successivamente ripetuto il medesimo protocollo inserendo un frutto a fine pasto, con lo scopo di valutare se questa ulteriore fonte di carboidrati e fibre possa modificare la curva glicemica disegnata dai valori raccolti in 180 minuti.

MATERIALI E METODI

Lo studio è stato condotto presso il Centro polifunzionale - Casa di riposo "Il vivere insieme" di Conversano (Bari). Nel primo protocollo, quello senza il consumo del frutto, sono stati arruolati 11 partecipanti (9 donne e 2 uomini), normopeso, di età compresa tra 19 e 27 anni. Un gruppo di 10 partecipanti (6 donne e 4 uomini), di età compresa tra 19-27 anni e normopeso, è stato arruolato invece per il secondo protocollo. Si trattava di soggetti sani e nessuno di essi assumeva alcun tipo di farmaco al momento dell'arruolamento. I soggetti reclutati sono stati sottoposti ad una valutazione iniziale che includeva anamnesi fisiologica e patologica. Tutti hanno firmato il consenso informato per l'inclusione allo studio. Il trial clinico è stato condotto in conformità con la dichiarazione di Helsinki.

L'esperimento si è svolto in due giornate consecutive. In entrambe, il protocollo ha previsto una standardizzazione del pasto mattutino secondo il quale tutti i soggetti arruolati assumevano a colazione un bicchiere di latte parzialmente scremato senza lattosio (150 ml) e una porzione (n. 3 pezzi, 18 gr in toto) di biscotti secchi Oro Saiwa. Al tempo t(0), in ambedue le giornate, il protocollo ha previsto la standardizzazione dello stato d'idratazione. Ad ogni soggetto è stato chiesto di vuotare completamente la vescica e di bere un bicchiere di circa 200 mL di acqua oligominerale. Subito dopo, ad ogni partecipante è stato effettuato il primo prelievo di sangue venoso capillare, utilizzato per misurare la glicemia a digiuno mediante il glucometro Accu-check Guide (Hoffmann-La Roche S.p.a). Dopo tale prelievo, in prima giornata, è stata servita ad ogni partecipante una porzione di Penne Rigate n° 256 (Pastificio Granoro "Dedicato alla nostra terra") condita con 115 gr di Passata di Pomodoro (Pastificio Granoro "Dedicato alla nostra terra"). Agli stessi è stato chiesto di consumare l'intera portata in 12 minuti. Dopo 6 minuti dal termine della consumazione della prima portata, è stata servita la seconda portata, rappresentata da una scatoletta da 112 gr netti di tonno al naturale (Rio Mare). Al tempo t30 si è conclusa la somministrazione del pasto ed è stato prelevato ed analizzato il secondo campione ematico. Dopo 30 minuti, al tempo t(60), i partecipanti hanno bevuto un secondo bicchiere d'acqua e successivamente è stato prelevato ed analizzato il terzo campione. La medesima procedura è stata ripetuta per i successivi tempi t(90) e t(120).

In seconda giornata l'esperimento si è svolto in maniera ana-

loga, invertendo l'ordine delle portate. È stato chiesto ai partecipanti di consumare prima la portata a base di tonno al naturale e successivamente quella a base di penne rigate, condita con salsa di pomodoro.

Il secondo protocollo è stato eseguito secondo le medesime modalità del primo, aggiungendo una porzione di frutta rappresentata da 150 gr di mela Golden privata della buccia. In tale contesto, sia in prima che in seconda giornata, la somministrazione della frutta è avvenuta al termine della consumazione delle due portate indipendentemente dall'ordine con il quale esse siano state servite. Anche per quanto concerne il secondo protocollo l'intero pasto è stato consumato da tutti i partecipanti entro 30 minuti. Il prelievo e l'analisi del sangue venoso è avvenuto in entrambi i giorni ai tempi t(0), t(30), t(60), t(90), t(120), t(150) e t(180). Ai soggetti reclutati è stato chiesto di bere un bicchiere da 200 mL di acqua ai tempi t(0), t(60) e t(120).

Entrambi i protocolli hanno previsto che l'intero esperimento fosse svolto in posizione seduta, riducendo al minimo i movimenti corporei.

È stato ovviamente verificato che il peso della pasta cruda al netto degli scarti fosse di 81 g per tutti i partecipanti. Successivamente è stata predisposta una pentola contenente 1500 mL di salsa di pomodoro, preparata con 90 g di olio extravergine di oliva e 10 g di sale da cucina, al fine di portare ad ebollizione il contenuto. Il tempo di cottura della salsa di pomodoro per entrambi gli esperimenti è stato di 20 minuti. Contemporaneamente alla cottura della salsa è stata predisposta una pentola di acqua da 10 L in cui sono stati disciolti 256 g di sale da cucina. Una volta portata l'acqua salata ad ebollizione, è stata predisposta la pasta porzionata all'interno di singoli cestelli immersi nell'acqua bollente al fine di preservare il razionamento avvenuto in precedenza. La cottura della pasta è avvenuta in 9 minuti, come indicato sulla confezione dal Pastificio Granoro. Infine sono state predisposte nei singoli piatti le porzioni di pasta cotta, successivamente condite con la salsa di pomodoro. La preparazione della portata a base di tonno al naturale è avvenuta previo sgocciolamento dell'acqua all'interno della quale il tonno al naturale era immerso. Immediatamente dopo, tutte le porzioni sono state pesate (112 g) e riposte su di un piatto al fine di essere servite. Solo per quanto concerne il secondo esperimento è stata preparata una porzione da 150 g di mela Golden previamente lavata sotto acqua corrente e poi privata della buccia.

Entrambe le giornate di ambedue gli esperimenti hanno avuto inizio alle ore 12.15. Il primo protocollo è terminato dopo 120 minuti dall'inizio del pasto, ovvero alle 14.15, mentre il secondo protocollo si è concluso entro 180 minuti dall'inizio del pasto, ovvero alle 15.15.

Al fine di valutare i risultati, è stata eseguita un'analisi statistica esplorativa delle variabili di base come media \pm deviazione standard (SD) per variabili continue e come proporzione (%) per la frequenza delle variabili categoriali. L'analisi statistica è stata strutturata con l'obiettivo di valutare la presenza di differenze statisticamente significative tra le medie glicemiche nei due giorni in studio per ogni tempo di rilevazione. Secondariamente, l'indagine statistica si è focalizzata

sulla identificazione della variazione intra-soggetto nelle differenti giornate in analisi. Infine, terzo punto di analisi è stato la stima di differenze statisticamente significative tra le aree delle curve glicemiche delle due giornate in analisi. Le differenze nei valori medi per ogni tempo di rilevazione, intra soggetto, e tra le due aree glicemiche giornaliere, sono state effettuate attraverso un test non parametrico, sulla base della numerosità dell'appaiamento del campione (Wilcoxon test per campioni appaiati). Un valore P inferiore o uguale a 0,05 è stato considerato statisticamente significativo con un intervallo di confidenza del 95%. L'analisi statistica è stata eseguita dal software RStudio, versione 1.2.1335.

RISULTATI DEL PRIMO PROTOCOLLO

Undici soggetti sani e normopeso sono stati arruolati per mettere in atto l'esperimento. Tutti quanti hanno portato a termine con successo il protocollo nelle medesime modalità previamente stabilite. A scopo descrittivo, tutte le variabili analizzate sono state espresse come medie (± deviazione standard) (Tabella I).

Tempo (min)	Giorno 1		Giorno 2		Differenza fra medie
	Media	sd	Media	Sd	p-value
0	87,27	±6,29	90,27	±4,52	0,21
30	132,36	±15,82	92,36	±8,36	0,001**
60	128,00	±14,46	115,64	±16,19	0,10
90	114,27	±12,58	115,82	±20,56	0,45
120	103,73	±7,07	115,55	±13,63	0,02**

Tab. I
Tab II principali proposte operative di riorganizzazione emerse dalla letLa tabella mostra il livello di significatività, calcolato mediante il Wilcoxon test per campioni appaiati, riscontrato mettendo in relazione la media delle glicemie prodotte a seguito dell'ingestione di un pasto classico e la media delle glicemie prodotte a seguito dell'inversione della somministrazione dei macronutrienti, rispettivamente al t(0), t(30), t(60), t(90), t(120).

Una prima analisi è stata effettuata prendendo in considerazione la media delle glicemie di tutti i soggetti in esame rispettivamente ai t (30), t (60), t (90) e t (120).

La Tabella I mostra due differenze statisticamente significative. Al t (30) (p=0,001), la media delle glicemie risulta essere più alta a seguito dell'ingestione del pasto con il primo piatto rappresentato dalla pasta seguito dal secondo piatto rappresentato dal tonno. Al contrario, al t (120) (p=0,02), la media delle glicemie riscontrate è maggiore nel pasto con primo piatto rappresentato dal tonno seguito dal secondo piatto rappresentato dalla pasta. Come si evince dalla medesima tabella, ai tempi t (60) e t (90) non è emersa alcuna significatività. Nell'esperimento del secondo giorno, al tempo t (30) non è presente il normale picco glicemico che si verifica a seguito del pasto, mentre la concentrazione plasmatica di glucosio inizia ad aumentare solo a partire dal t (60). Ancora al secondo giorno di esperimento, al tempo t (120) la glicemia non mostra una chiara riduzione rispetto al t (90).

Successivamente, per ogni singolo soggetto è stata analizzata la differenza della somma delle glicemie tra la prima e la se-

conda giornata dell'esperimento. La Tabella II evidenzia una differenza significativa della somma glicemica, che è risultata maggiore nel primo giorno rispetto al secondo (p=0,05).

Giorno	Soggetti											p-value*
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
1	580	494	584	576	603	607	529	577	522	579	571	0,05**
2	464	443	540	537	571	613	613	512	495	512	526	

Tab. II
La tabella mostra il livello di significatività, calcolato mediante il Wilcoxon test per campioni appaiati, prodotto dal confronto tra le somme delle glicemie valutata nei singoli soggetti dopo essere stati sottoposti all'ingestione di un pasto classico e dopo essere stati sottoposti all'assunzione dei medesimi macronutrienti serviti in ordine inverso.

In ultima analisi sono state prese in esame le medie delle aree sottostanti le curve glicemiche. Come mostra la Tabella III, mettendo a confronto i risultati ottenuti dalla media delle aree glicemiche calcolate il primo giorno e quella calcolata il secondo giorno, si evidenzia una differenza statisticamente significativa (p=0,0009) a vantaggio della curva glicemica rilevata a seguito del precarico con proteine (proteine-carboidrati).

Area media giorno 1	Area media giorno 2	p-value *
14422,32 ± 1141,192	13008 ± 1489,27	0,0009**

Tab. III
La tabella mostra il livello di significatività, calcolato mediante il Wilcoxon test per campioni appaiati, prodotto dalle differenze tra la media delle aree totali valutate in tutti i soggetti, ponendo a confronto la media delle aree prodotta dalla somministrazione del pasto secondo la sequenza classica e la media delle aree prodotta dall'ingestione del precarico di proteine

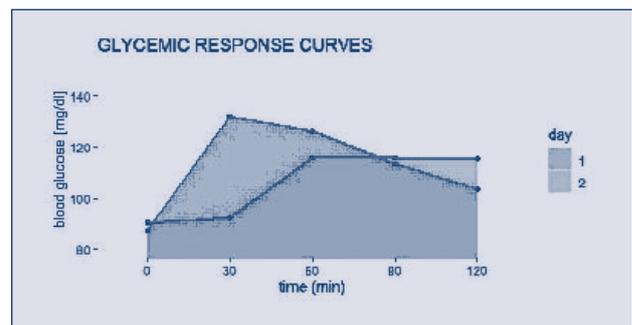


Fig.1

RISULTATI DEL SECONDO PROTOCOLLO

Dieci soggetti sani e normopeso sono stati arruolati per mettere in atto il secondo esperimento. Tutti quanti hanno portato a termine con successo il protocollo nelle medesime modalità previamente stabilite. A scopo descrittivo, tutte le variabili analizzate sono state espresse come medie (± deviazione standard). Una prima analisi è stata effettuata prendendo in considerazione la media delle glicemie di tutti i soggetti in esame rispettivamente ai tempi t (30), t (60), t (90), t (120), t (150) e t (180).

Variabili	Media giorno 1	Media giorno 2	p-value*
0	85,8 ± 6,05	87,4 ± 5,75	0,260
30	137,2 ± 2,92	105,1 ± 1,26	0,008**
60	142,5 ± 3,14	123,7 ± 1,58	0,092
90	127,6 ± 2,82	112,7 ± 2,38	0,024**
120	114,7 ± 1,29	111,7 ± 1,63	0,407
150	111,2 ± 1,54	104,6 ± 1,26	0,015**
180	105,4 ± 1,10	108,3 ± 1,097	0,308
area	21864 ± 3,30	19669,5 ± 1,96	0,006**
somma	824,4 ± 1,16	753,5 ± 6,92	0,014**

Tab. IV

La tabella mostra il livello di significatività, calcolato mediante il Wilcoxon test per campioni appaiati, riscontrato mettendo in relazione la media delle glicemie prodotte a seguito dell'ingestione di un pasto classico e la media delle glicemie prodotte a seguito dell'inversione della somministrazione dei macronutrienti, rispettivamente al t(0), t(30), t(60), t(90), t(120), t(150) e t(180). Inoltre mette in evidenza il livello di significatività prodotto dalla differenza tra la media delle somme glicemiche prodotte in prima giornata e quelle prodotte in seconda giornata e dalla differenza tra media delle aree sottostanti le curve glicemiche prodotte in entrambe le giornate.

La Tabella IV mostra i risultati delle differenze delle glicemie medie calcolate nei rispettivi tempi nelle due giornate dell'esperimento. Da questi dati emerge una differenza statisticamente significativa al tempo t (30), al tempo t (90) ed al tempo t (150). Rispetto al primo esperimento, l'ampiezza della finestra di tempo in cui sono avvenuti i prelievi è stata dilatata al fine di valutare il fenomeno in maniera più chiara. Sempre la Tabella IV presenta i risultati ottenuti dalla comparazione della somma delle glicemie, misurate durante il corso delle due giornate dell'esperimento, e dalla comparazione dei dati ottenuti dal calcolo delle aree sottostanti le curve glicemiche. Entrambi i dati risultano statisticamente significativi (somma p= 0,014 e area p= 0,006). Ciò dimostra che anche inserendo a fine pasto una porzione di frutta, composta prevalentemente da zuccheri semplici e da fibre alimentari, il fenomeno non viene lenito, apportando i medesimi benefici dimostrati dalla sola inversione della somministrazione dei macronutrienti (carboidrati-proteine).

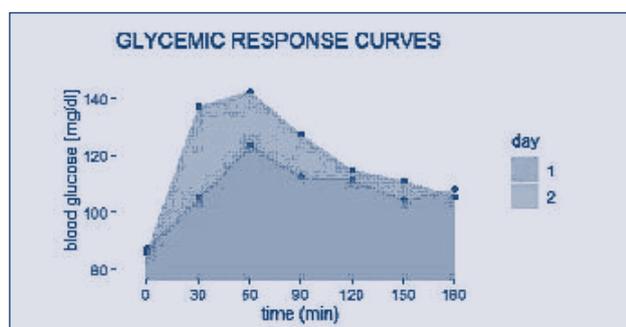


Fig.2

DISCUSSIONE

Il presente studio, condotto in soggetti sani, dimostra che, se l'abituale primo piatto rappresentato prevalentemente da carboidrati viene preceduto da un carico di proteine nel corso

di un pasto principale, si ottiene un netto miglioramento della curva glicemica che fa seguito all'inizio del pasto. Ipotizziamo che questo fenomeno si verifichi verosimilmente poiché il precarico a base di proteine (classico 2° piatto) stimoli il rilascio in circolo d'insulina, evitando il classico picco postprandiale della glicemia comunemente indotto dal carico di carboidrati (classico primo piatto a base di pasta). Potremmo ipotizzare che il precoce aumento dell'insulinemia verosimilmente riduce le richieste d'insulina necessaria per metabolizzare il carico di carboidrati in arrivo con la pasta. Inoltre, ipotizziamo che a questo fenomeno si sommi anche l'azione insulino-sensibilizzante degli ormoni incretinici (GLP-1 in primis) prodotti a seguito dell'assunzione delle proteine, che amplificano il senso di sazietà a inizio pasto nei soggetti presi in esame.

Questi dati sembrano importanti in quanto la prima alterazione metabolica identificabile nella progressione del diabete è tipicamente la perdita del controllo della glicemia postprandiale (55, 78), che è un fattore di rischio indipendente sia per il diabete tipo 2 (79, 80) sia per le sue complicanze (80-83). Inoltre, è stato dimostrato che il miglioramento della glicemia postprandiale è risultata efficace nel ridurre la incidenza del diabete tipo 2 (83, 84). I dati che emergono dalla letteratura in merito alla inversione degli abituali primo e del secondo piatto sono ancora scarsi. Molti di questi fanno riferimento a soggetti affetti da diabete mellito tipo 2, mostrando come l'ingestione di un pasto a base di carboidrati, preceduto dall'ingestione di proteine del siero del latte, migliori sensibilmente la curva glicemica nelle due ore successive all'inizio del pasto ed aumenti notevolmente i livelli di insulina circolanti (5). Altri, invece, mostrano come il precarico con proteine della soia in soggetti sani migliori la curva glicemica con una relazione dose-dipendente (85). È anche verosimile che l'area insulinemica disegnata dalla sequenza piatto ricco di proteine - piatto ricco di carboidrati sia superiore a quella disegnata dalla sequenza piatto ricco di carboidrati - piatto ricco di proteine. Considerando l'effetto lipogenetico dell'insulina, tale fenomeno potrebbe predisporre a un migliore controllo del peso corporeo a lungo termine.

Il dato assolutamente originale che emerge da questo studio è dato dall'utilizzo del tonno in scatola come fonte proteica e dall'introduzione a fine pasto di un frutto, rendendo l'esperimento maggiormente aderente al modello di un classico pasto completo della tradizione italiana. L'introduzione di un'ulteriore fonte di carboidrati a fine pasto, conservando la medesima procedura utilizzata nel primo protocollo, non ha annullato l'effetto euglicemizante delle proteine ed ha confermato che l'assunzione del piatto proteico all'inizio del pasto riduce l'area glicemia disegnata dall'intero pasto.

In conclusione, nonostante il basso numero di soggetti esaminati, è possibile affermare che invertire le classiche due portate di un pasto principale, ovvero far sì che il piatto a base di proteine preceda quello a base di carboidrati, migliora significativamente la curva glicemica postprandiale in soggetti giovani in buono stato di salute. Riteniamo che siano comunque necessari ulteriori dati sperimentali al fine di confermare i risultati acquisiti con questa esperienza ed approfondirne i meccanismi responsabili.

Bibliografia

- Gerich J. Pathogenesis and management of postprandial hyperglycemia: role of incretin-based therapies. *Int J Gen Med.* (2013) 6:877–95. 10.2147/IJGM.S51665
- Tricò D, Baldi S, Tulipani A, et al. Mechanisms through which a small protein and lipid preload improves glucose tolerance. *Diabetologia.* (2015) 58:2503–12. 10.1007/s00125-015-3710-9
- Cunningham KM, Read NW. The effect of incorporating fat into different components of a meal on gastric emptying and postprandial blood glucose and insulin responses. *Br J Nutr.* (1989) 61:285–90. 10.1079/BJN19890116
- Gentilcore D, Chaikomin R, Jones KL et al. Effects of fat on gastric emptying of and the glycemic, insulin, and incretin responses to a carbohydrate meal in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* (2006) 91:2062–7. 10.1210/jc.2005-2644
- Ma J, Stevens JE, Cukier K et al. Effects of a protein preload on gastric emptying, glycemia, and gut hormones after a carbohydrate meal in diet-controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care.* (2009) 32:1600–2. 10.2337/dc09-0723
- Meng H, Matthan NR, Ausman LM et al. Effect of macronutrients and fiber on postprandial glycemic responses and meal glycemic index and glycemic load value determinations. *Am J Clin Nutr.* (2017) 105:842–53. 10.3945/ajcn.116.144162
- Wolever TM, Nuttall FQ, Lee R et al. Prediction of the relative blood glucose response of mixed meals using the white bread glycemic index. *Diabetes Care.* (1985) 8:418–28. 10.2337/diacare.8.5.418
- Tricò D, Natali A. Modulation of postprandial glycemic responses by noncarbohydrate nutrients provides novel approaches to the prevention and treatment of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* (2017) 106:701–2. 10.3945/ajcn.117.157255
- Tricò D, Filice E, Baldi S et al. Sustained effects of a protein and lipid preload on glucose tolerance in type 2 diabetes patients. *Diabetes Metab.* (2016) 42:242–8. 10.1016/j.diabet.2016.03.004
- Akhavan T, Luhovyy BL, Brown PH et al. Effect of premeal consumption of whey protein and its hydrolysate on food intake and postmeal glycemia and insulin responses in young adults. *Am J Clin Nutr.* (2010) 91:966–75. 10.3945/ajcn.2009.28406
- Bae JH, Kim LK, Min SH et al. Postprandial glucose-lowering effect of premeal consumption of protein-enriched, dietary fiber-fortified bar in individuals with type 2 diabetes mellitus or normal glucose tolerance. *J Diabetes Invest.* (2018) 9:1110–8. 10.1111/jdi.12831
- Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe.* *Lancet.* (1999) 354:617–21.
- Li CJ, Norstedt G, Hu ZG et al. Effects of a macro-nutrient preload on type 2 diabetic patients. *Front Endocrinol.* (2015) 6:139. 10.3389/fendo.2015.00139
- Li L, Xu J, Zhu W et al. Effect of a macronutrient preload on blood glucose level and pregnancy outcome in gestational diabetes. *J Clin Transl Endocrinol.* (2016) 5:36–41. 10.1016/j.jcte.2016.04.001
- Wu T, Little TJ, Bound MJ et al. A protein preload enhances the glucose-lowering efficacy of vildagliptin in Type 2 diabetes. *Diabetes Care.* (2016) 39:511–7. 10.2337/dc15-2298
- Kuwata H, Iwasaki M, Shimizu S et al. Meal sequence and glucose excursion, gastric emptying and incretin secretion in type 2 diabetes: a randomised, controlled crossover, exploratory trial. *Diabetologia.* (2016) 59:453–61. 10.1007/s00125-015-3841-z
- Monnier L, Bonnet F, Colette C. Tailoring nutrient sequence and content to improve glucose tolerance: why and how to do it. *Diabetes Metab.* (2016) 42:211–4. 10.1016/j.diabet.2016.04.003
- Shukla AP, Iliescu RG, Thomas CE et al. Food order has a significant impact on postprandial glucose and insulin levels. *Diabetes Care.* (2015) 38: e98–9. 10.2337/dc15-0429
- Chen MJ, Jovanovic A, Taylor R. Utilizing the second-meal effect in type 2 diabetes: practical use of a soya-yogurt snack. *Diabetes Care.* (2010) 33:2552–4. 10.2337/dc10-0552
- Clifton PM, Galbraith C, Coles L. Effect of a low dose whey/guar preload on glycemic control in people with type 2 diabetes—a randomised controlled trial. *Nutr J.* (2014) 13:103. 10.1186/1475-2891-13-103
- Jakubowicz D, Froy O, Ahrén B et al. Incretin, insulinotropic and glucose-lowering effects of whey protein pre-load in type 2 diabetes: a randomised clinical trial. *Diabetologia.* (2014) 57:1807–11. 10.1007/s00125-014-3305-x
- Shukla AP, Andono J, Touhamy SH et al. Carbohydrate-last meal pattern lowers postprandial glucose and insulin excursions in type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* (2017) 5: e000440. 10.1136/bmjdr-2017-000440
- Kuwata H, Okamoto S, Seino Y et al. Relationship between deterioration of glycated hemoglobin-lowering effects in dipeptidyl peptidase-4 inhibitor monotherapy and dietary habits: Retrospective analysis of Japanese individuals with type 2 diabetes. *J Diabetes Invest.* (2018) 9:1153–8. 10.1111/jdi.12779
- Shukla AP, Dickison M, Coughlin N et al. The impact of food order on postprandial glycaemic excursions in prediabetes. *Diabetes Obes Metab.* (2018) 21(2):377–81. 10.1111/dom.13503
- Crouch MA, Slater RT. Almond “Appetizer” effect on glucose tolerance test (GTT) results. *J Am Board Fam Med.* (2016) 29:759–66. 10.3122/jabfm.2016.06.160128
- Ullrich SS, Fitzgerald PC, Nkamba I et al. Intragastric lysine lowers the circulating glucose and insulin responses to a mixed-nutrient drink without slowing gastric emptying in healthy adults. *J Nutr.* (2017) 147:1275–81. 10.3945/jn.117.252213
- Ullrich SS, Fitzgerald PC, Schober G et al. Intragastric administration of leucine or isoleucine lowers the blood glucose response to a mixed-nutrient drink by different mechanisms in healthy, lean volunteers. *Am J Clin Nutr.* (2016) 104:1274–84. 10.3945/ajcn.116.140640
- Akhavan T, Luhovyy BL, Panahi S et al. Mechanism of action of pre-meal consumption of whey protein on glycemic control in young adults. *J Nutr Biochem.* (2014) 25:36–43. 10.1016/j.jnutbio.2013.08.012
- Sun L, Tan KWJ, Han CMS et al. Impact of preloading either dairy or soy milk on postprandial glycemia, insulinemia and gastric emptying in healthy adults. *Eur J Nutr.* (2017) 56:77–87. 10.1007/s00394-015-1059-y
- Nishino K, Sakurai M, Takeshita Y et al. Consuming carbohydrates after meat or vegetables lowers postprandial excursions of glucose and insulin in nondiabetic subjects. *J Nutr Sci Vitaminol.* (2018) 64:316–20. 10.3177/jnsv.64.316
- Faber EM, van Kampen PM, Clement-de Boers A et al. The influence of food order on postprandial glucose levels in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diab.* (2018) 19:809–15. 10.1111/pedi.12640
- Ma J, Jesudason DR, Stevens JE et al. Sustained effects of a protein “preload” on glycaemia and gastric emptying over 4 weeks in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract.* (2015) 108: e31–4. 10.1016/j.diabetes.2015.02.019
- Watson LE, Phillips LK, Wu T et al. A whey/guar “preload” improves postprandial glycaemia and glycated haemoglobin levels in type 2 diabetes: A 12-week, single-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* (2018). [Epub ahead of print]. 10.1111/dom.13604

34. Tey SL, Salleh N, Henry CJ et al. Effects of consuming preloads with different energy density and taste quality on energy intake and postprandial blood glucose. *Nutrients*. (2018) 10: E161. 10.3390/nu10020161
35. Abou-Samra R, Keersmaekers L, Brienza D et al. Effect of different protein sources on satiation and short-term satiety when consumed as a starter. *Nutr J*. (2011) 10:139. 10.1186/1475-2891-10-139
36. Astbury NM, Stevenson EJ, Morris P et al. Dose-response effect of a whey protein preload on within-day energy intake in lean subjects. *Br J Nutr*. (2010) 104:1858–67. 10.1017/S000711451000293X
37. Giezenaar C, Trahair LG, Rigda R et al. Lesser suppression of energy intake by orally ingested whey protein in healthy older men compared with young controls. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. (2015) 309: R845–54. 10.1152/ajpregu.00213.2015
38. Yabe D, Kuwata H, Fujiwara Y et al. Effects of dietary instructions including meal-sequence for prediabetes subjects—comparison with conventional approach. *Diabetes*. (2018) 67 (Suppl 1). 10.2337/db18-53-LB
39. Morgantini C, Trifirò S, Tricò D et al. A short-term increase in dietary cholesterol and fat intake affects high-density lipoprotein composition in healthy subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. (2018) 28:575–81. 10.1016/j.numecd.2018.03.005
40. Tricò D, Trifirò S, Mengozzi A et al. Reducing cholesterol and fat intake improves glucose tolerance by enhancing beta cell function in nondiabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. (2018) 103:622–31. 10.1210/jc.2017-02089
41. Watson LE, Phillips LK, Wu T et al. Differentiating the effects of whey protein and guar gum preloads on postprandial glycemia in type 2 diabetes. *Clin Nutr*. (2018). [Epub ahead of print]. 10.1016/j.clnu.2018.12.014.
42. Groop PH, Aro A, Stenman S et al. Long-term effects of guar gum in subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*. (1993) 58:513–8. 10.1093/ajcn/58.4.513
43. Sierra M, Garcia JJ, Fernández N et al. Effects of ispaghula husk and guar gum on postprandial glucose and insulin concentrations in healthy subjects. *Eur J Clin Nutr*. (2001) 55:235–43. 10.1038/sj.ejcn.1601147
44. Imai S, Matsuda M, Hasegawa G et al. A simple meal plan of 'eating vegetables before carbohydrate' was more effective for achieving glycemic control than an exchange-based meal plan in Japanese patients with type 2 diabetes. *Asia Pac J Clin Nutr*. (2011) 20:161–8.
45. Steinert RE, Raederstorff D, Wolever TM. Effect of consuming oat bran mixed in water before a meal on glycemic responses in healthy humans—a pilot study. *Nutrients*. (2016) 8: E524. 10.3390/nu8090524
46. Tricò D, Filice E, Trifirò S et al. Manipulating the sequence of food ingestion improves glycemic control in type 2 diabetic patients under free-living conditions. *Nutr Diab*. (2016) 6: e226. 10.1038/nutd.2016.33
47. Shukla AP, Andono J, Touhamy SH et al. Carbohydrate-last meal pattern lowers postprandial glucose and insulin excursions in type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. (2017) 5: e000440. 10.1136/bmjdr-2017-000440
48. Chaikomin R, Rayner CK, Jones KL et al. Upper gastrointestinal function and glycemic control in diabetes mellitus. *World J Gastroenterol*. (2006) 12:5611–21. 10.3748/wjg.v12.i35.5611
49. Jones KL, Horowitz M, Carney BI et al. Gastric emptying in early noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Nucl Med*. (1996) 37:1643–8.
50. Lin HC, Zhao XT, Wang L. Fat absorption is not complete by midgut but is dependent on load of fat. *Am J Physiol*. (1996) 271 (Pt. 1): G62–7. 10.1152/ajpgi.1996.271.1. G62
51. Collier G, O'Dea K. The effect of coingestion of fat on the glucose, insulin, and gastric inhibitory polypeptide responses to carbohydrate and protein. *Am J Clin Nutr*. (1983) 37:941–4. 10.1093/ajcn/37.6.941
52. Houghton LA, Mangnall YF, Read NW. Effect of incorporating fat into a liquid test meal on the relation between intragastric distribution and gastric emptying in human volunteers. *Gut*. (1990) 31:1226–9. 10.1136/gut.31.11.1226
53. Chaikomin R, Russo A, Rayner CK et al. Effects of lipase inhibition on gastric emptying and alcohol absorption in healthy subjects. *Br J Nutr*. (2006) 96:883–7. 10.1017/BJN20061922
54. O'Donovan D, Horowitz M, Russo A et al. Effects of lipase inhibition on gastric emptying of, and on the glycaemic, insulin and cardiovascular responses to, a high-fat/carbohydrate meal in type 2 diabetes. *Diabetologia*. (2004) 47:2208–14. 10.1007/s00125-004-1591-4
55. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care*. (2003) 26:881–5. 10.2337/diacare.26.3.881
56. Bjørnshave A, Holst JJ, Hermansen K. Pre-meal effect of whey proteins on metabolic parameters in subjects with and without type 2 diabetes: a randomized, crossover trial. *Nutrients*. (2018) 10: E122. 10.3390/nu10020122
57. Tricò D, Frascerra S, Baldi S et al. The insulinotropic effect of a high-protein nutrient preload is mediated by the increase of plasma amino acids in type 2 diabetes. *Eur J Nutr*. (2018). [Epub ahead of print]. 10.1007/s00394-018-1778-y
58. Newsholme P, Cruzat V, Arfuso F et al. Nutrient regulation of insulin secretion and action. *J Endocrinol*. (2014) 221: R105–20. 10.1530/JOE-13-0616
59. Seghieri M, Tricò D, Natali A. The impact of triglycerides on glucose tolerance: Lipotoxicity revisited. *Diabetes Metab*. (2017) 43:314–22. 10.1016/j.diabet.2017.04.010
60. Alsalm W, Tura A, Pacini G et al. Mixed meal ingestion diminishes glucose excursion in comparison with glucose ingestion via several adaptive mechanisms in people with and without type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. (2016) 18:24–33. 10.1111/dom.12570
61. Lan-Pidhainy X, Wolever TM. The hypoglycemic effect of fat and protein is not attenuated by insulin resistance. *Am J Clin Nutr*. (2010) 91:98–105. 10.3945/ajcn.2009.28125
62. Muscelli E, Frascerra S, Casolaro A et al. The amino acid response to a mixed meal in patients with type 2 diabetes: effect of sitagliptin treatment. *Diabetes Obes Metab*. 2014. 16:1140–7. 10.1111/dom.12350
63. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev*. (2007) 87:1409–39. 10.1152/physrev.00034.2006
64. Seino Y, Fukushima M, Yabe D. GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences. *J Diabetes Invest*. (2010) 1:8–23. 10.1111/j.2040-1124.2010.00022.x
65. Karamanlis A, Chaikomin R, Doran S et al. Effects of protein on glycemic and incretin responses and gastric emptying after oral glucose in healthy subjects. *Am J Clin Nutr*. (2007) 86:1364–8. 10.1093/ajcn/86.5.1364
66. Pupovac J, Anderson GH. Dietary peptides induce satiety via cholecystokinin-A and peripheral opioid receptors in rats. *J Nutr*. (2002) 132:2775–80. 10.1093/jn/132.9.2775
67. Shuster LT, Go VL, Rizza RA et al. Incretin effect due to increased secretion and decreased clearance of insulin in normal humans. *Diabetes*. (1988) 37:200–3. 10.2337/diab.37.2.200
68. Rudovich NN, Rochlitz HJ, Pfeiffer AF. Reduced hepatic insulin extraction in response to gastric inhibitory polypeptide compen-

- sates for reduced insulin secretion in normal-weight and normal glucose tolerant first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Diabetes*. (2004) 53:2359–65. 10.2337/diabetes.53.9.2359
69. Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab*. (2013) 17:819–37. 10.1016/j.cmet.2013.04.008
70. Liddle RA. Regulation of cholecystokinin secretion in humans. *J Gastroenterol*. (2000) 35:181–7. 10.1007/s005350050328
71. Vincent RP, le Roux CW. The satiety hormone peptide YY as a regulator of appetite. *J Clin Pathol*. (2008) 61:548–52. 10.1136/jcp.2007.048488
72. Yamagishi T, Debas HT. Cholecystokinin inhibits gastric emptying by acting on both proximal stomach and pylorus. *Am J Physiol*. (1978) 234: E375–8. 10.1152/ajpendo.1978.234.4. E375
73. Allen JM, Fitzpatrick ML, Yeats JC et al. Effects of peptide YY and neuropeptide Y on gastric emptying in man. *Digestion*. (1984) 30:255–62. 10.1159/000199117
74. Lo CM, Obici S, Dong HH et al. Impaired insulin secretion and enhanced insulin sensitivity in cholecystokinin-deficient mice. *Diabetes*. (2011) 60:2000–7. 10.2337/db10-0789
75. Rehfeld JF. Cholecystokinin—from local gut hormone to ubiquitous messenger. *Front Endocrinol*. (2017) 8:47. 10.3389/fendo.2017.00047
76. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ et al. Gut hormone PYY (3–36) physiologically inhibits food intake. *Nature*. (2002) 418:650–4. 10.1038/nature00887
77. Teff KL. How neural mediation of anticipatory and compensatory insulin release helps us tolerate food. *Physiol Behav*. (2011) 103:44–50. 10.1016/j.physbeh.2011.01.012
78. Lebovitz HE. Postprandial hyperglycaemic state: importance and consequences. *Diabetes Res Clin Pract*. (1998) 40(Suppl.): S27–8.
79. Abdul-Ghani MA, Abdul-Ghani T, Ali N et al. One-hour plasma glucose concentration and the metabolic syndrome identify subjects at high risk for future type 2 diabetes. *Diabetes Care*. (2008) 31:1650–5. 10.2337/dc08-0225
80. Gerstein HC, Santaguida P, Raina P et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract*. (2007) 78:305–12. 10.1016/j.diabres.2007.05.004
81. Cavalot F, Pagliarino A, Valle M et al. Postprandial blood glucose predicts cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes in a 14-year follow-up: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *Diabetes Care*. (2011) 34:2237–43. 10.2337/dc10-2414
82. Ceriello A, Hanefeld M, Leiter L et al. Postprandial glucose regulation and diabetic complications. *Arch Intern Med*. (2004) 164:2090–5. 10.1001/archinte.164.19.2090
83. Nesti L, Mengozzi A, and Tricò D. "Impact of nutrient type and sequence on glucose tolerance: physiological insights and therapeutic implications." *Frontiers in endocrinology* 10 (2019): 144.
84. Raz I, Ceriello A, Wilson PW et al. Post hoc subgroup analysis of the HEART2D trial demonstrates lower cardiovascular risk in older patients targeting postprandial versus fasting/premeal glycemia. *Diabetes Care*. (2011) 34:1511–3. 10.2337/dc10-2375
85. Kashima, H, Uemoto, S, Eguchi, K et al. (2016). Effect of soy protein isolate preload on postprandial glycemic control in healthy humans. *Nutrition*, 32(9), 965-969.

Choosing Wisely International Raccomandazioni COVID-19

Ultima revisione: 1° Aprile 2020
Traduzione Choosing Wisely Italy: 11 Aprile 2020

La pandemia COVID-19 rappresenta una sfida senza precedenti per i sistemi sanitari in tutto il mondo. Ora più che mai è fondamentale una corretta gestione di risorse limitate. Come risposta, questa lista è stata sviluppata per aumentare la consapevolezza della necessità di utilizzare con saggezza risorse sanitarie limitate.

RACCOMANDAZIONI PER I CITTADINI

1	Non uscire per motivi non essenziali. Mantieni una distanza fisica sicura dagli altri (2 metri)* e segui le indicazioni dell'autorità per la salute pubblica nazionale e locale.
	Il distanziamento fisico e il lavaggio delle mani rappresentano i mezzi più efficaci per ridurre la diffusione di COVID-19. Evita assembramenti, viaggi non necessari e incontri sociali. Le persone dovrebbero uscire solo per fare la spesa, recarsi in farmacia o per altre necessità. Ridurre la diffusione di COVID-19 può aiutare ad alleviare la pressione sul sistema sanitario.
	Per maggiori informazioni: <ul style="list-style-type: none"> • World Health Organization: Coronavirus Disease (COVID-19) Advice for the Public

*in Italia la distanza raccomandata dalle normative è > 1 metro

2	Non andare di persona in un ospedale, clinica o studio medico per cure di routine (visite preventive, analisi del sangue di routine) o cure non essenziali senza chiamare in anticipo.
	Evitare questi luoghi riduce il rischio personale di infezione. Cliniche, ospedali e strutture sanitarie definiscono quali cure possono continuare ad essere erogate e quali possono essere ritardate o riprogrammate. Alcuni test o procedure di routine potrebbero non essere necessari se una persona non ha sintomi o fattori di rischio, mentre altri non dovrebbero essere ritardati. Le persone dovrebbero parlare con il proprio medico. I professionisti sanitari possono offrire anche assistenza tramite mezzi di comunicazione virtuale (internet, mail, social network, cellulari...).
	Per maggiori informazioni: <ul style="list-style-type: none"> • CMAJ: What can Early Canadian Experience Screening for COVID-19 Teach us About How to Prepare for a Pandemic? • Canadian Medical Association: Managing your practice during COVID-19

3	Non andare al pronto soccorso per la valutazione di sintomi lievi di COVID-19. Chiama al telefono il tuo medico di famiglia, il tuo pediatra o la guardia medica, oppure chiama il numero verde regionale.
	Le persone con sintomi lievi di COVID-19 non devono andare al pronto soccorso per i test COVID-19. Il medico di famiglia, pediatra o guardia medica e centri dedicati possono aiutare le persone a richiedere ulteriori cure se necessario. Evitare di effettuare chiamate non necessarie ai servizi di emergenza e di recarsi al pronto soccorso aiuterà a proteggere i pazienti vulnerabili in pronto soccorso, così come gli operatori sanitari che li assistono.
	Per maggiori informazioni: <ul style="list-style-type: none"> • Centers for Disease Control and Prevention: What To Do if You Are Sick • BMJ: COVID-19: A Remote Assessment in Primary Care • CMAJ: What can early Canadian Experience Screening for COVID-19 Teach us About How to Prepare for a Pandemic?

4	Non auto-prescriverti o richiedere terapie di efficacia non dimostrata per prevenire o curare COVID-19.
	Al momento non esistono vaccini, farmaci o prodotti naturali per la salute di cui si conosca l'efficacia per il trattamento o la protezione nei confronti di COVID-19. L'uso di trattamenti non basati su prove di efficacia può esporre i pazienti a danni e portare a carenza di risorse. Inoltre, gli antibiotici non funzionano contro le infezioni virali come COVID-19.
	Per maggiori informazioni: <ul style="list-style-type: none"> • Centers for Disease Control and Prevention: Therapeutic Options • Public Health Agency of Canada: Coronavirus disease (COVID-19): Symptoms and Treatment

RACCOMANDAZIONI PER I PROFESSIONISTI

5	Non offrire di persona servizi non essenziali ai pazienti, se sono disponibili strumenti virtuali come visite telefoniche o online. Ritarda quando possibile le cure e gli esami di laboratorio non essenziali.
	L'assistenza virtuale può spesso soddisfare le esigenze dei pazienti in modo più sicuro. Inoltre, ritardare cure o esami di laboratorio non essenziali può liberare risorse per i pazienti più malati. Tuttavia è indispensabile mantenere la continuità delle cure per i pazienti con patologie croniche.
	Fonti bibliografiche: <ul style="list-style-type: none"> • Prem K, Liu Y, Russell T, et al. Lancet Public Health 2020. The Effect of Control Strategies to Reduce Social Mixing on Outcomes of the COVID-19 Epidemic in Wuhan, China: A Modelling Study • World Health Organization: Operational Guidance for Maintaining Essential Health Services During an Outbreak

6	Non trasferire in ospedale pazienti fragili residenti in una casa di cura, se non nel caso che il loro benessere e le loro esigenze mediche non possano essere assicurati sul posto.
	I trasferimenti possono comportare rischi per i pazienti anziani che hanno contratto COVID-19. Inoltre, i pazienti fragili rischiano infezioni acquisite in ospedale, effetti collaterali dei farmaci, mancanza di sonno e rapida perdita di forza muscolare mentre sono costretti a letto. I danni spesso superano i benefici. Se un trasferimento è inevitabile, fornisci all'ospedale chiare istruzioni circa le direttive anticipate del paziente nei confronti delle cure.
	Fonti bibliografiche: <ul style="list-style-type: none"> • Shepperd S, Iliffe S, Doll HA, et al. Cochrane Systematic Review. Admission Avoidance Hospital at Home • World Health Organization: Infection Prevention and Control guidance for Long-Term Care Facilities in the Context of COVID-19

7	Non somministrare globuli rossi sulla base di un livello di emoglobina arbitrario. Fornisci una unità di globuli rossi alla volta e rivaluta la necessità di somministrarne di più.
	Molte raccomandazioni di Choosing Wisely indicano che le trasfusioni di globuli rossi sono utilizzate in eccesso. Nei pazienti non sanguinanti, approcci più appropriati includono trasfusioni di unità singole quando l'emoglobina è inferiore a 7-8 g / dL. È fondamentale conservare le riserve di sangue nel corso della pandemia da COVID-19.
	Fonti bibliografiche: <ul style="list-style-type: none"> • Choosing Wisely Canada: Why Give Two When One Will Do Transfusion Toolkit • Pagano M, Hess J, Tsang H, et al. Transfusion. Prepare to Adapt: Blood Supply and Transfusion Support During the First 2 Weeks of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pandemic Affecting Washington State. PMID: 32198754

8	Non intubare i pazienti anziani fragili senza aver parlato con i familiari riguardo alle direttive anticipate del paziente, ogniqualvolta è possibile.
	Nella pandemia da COVID-19 queste decisioni devono essere prese urgentemente ma, se possibile, sulla base di colloqui precedenti. I pazienti anziani fragili che sono in condizioni tanto critiche da richiedere l'intubazione per qualsiasi motivo, incluso COVID-19, hanno esiti di sopravvivenza molto scarsi e scarsa qualità della vita. Il parlarne prima con pazienti e familiari aiuta a prevenire decisioni affrettate o che non riflettono i desideri dei pazienti.
	Fonti bibliografiche: <ul style="list-style-type: none"> • Canadian Frailty Network: End-of-Life Care (EOL)/Advance Care Planning (ACP)

9	Non prescrivere per i pazienti di COVID-19 terapie di efficacia non dimostrata, tranne che all'interno di uno studio clinico approvato.
	Non esiste un consenso formale tra i gruppi di medici riguardo al trattamento di COVID-19 e l'evidenza è in evoluzione. Trattare i pazienti al di fuori degli studi clinici limiterà la nostra capacità collettiva di valutare scientificamente l'efficacia del trattamento e metterà i pazienti a rischio di danni provocati da farmaci. Approcci di uso compassionevole monitorati possono essere accettabili in alcune giurisdizioni.
	Fonti bibliografiche: <ul style="list-style-type: none"> • Kalil A. JAMA. Treating COVID-19—Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics • Cunningham AC, Goh H, Koh D. Critical Care. Treatment of COVID-19: Old Tricks for New Challenges. PMID: 32178711

Che cos'è una campagna Choosing Wisely?

Choosing Wisely® è stata lanciata per la prima volta da ABIM Foundation negli Stati Uniti nel 2012. Ora è un movimento globale, con campagne in oltre 20 paesi in cinque continenti. Le campagne Choosing Wisely in tutto il mondo collaborano con le società scientifiche nazionali per sviluppare liste, basate su prove di efficacia, di esami o trattamenti che medici e pazienti dovrebbero mettere in discussione.

Fare di più non significa fare meglio - Choosing Wisely Italy, lanciata in Italia dall'associazione Slow Medicine nel 2012, è parte di Choosing Wisely International.

Come si è giunti alla creazione della lista

È stata definita una lista di potenziali raccomandazioni basate sulle attuali esperienze di risposta a COVID-19. Una bozza di potenziali item è stata sviluppata dai membri di Choosing Wisely Canada con il contributo di clinici che rappresentano diverse specialità, rappresentanti di pazienti e leader della comunità internazionale Choosing Wisely. Successivamente è stata inviata una indagine con l'elenco completo delle raccomandazioni a 293 leader di organizzazioni mediche, ai leader di Choosing Wisely Canada e a tutti i membri della comunità internazionale Choosing Wisely. Il tasso di risposta all'indagine in 4 giorni è stato del 55% e tutte le affermazioni hanno ricevuto un accordo (4 o 5 su una scala Likert a 5 punti) dell'83% -98%. I suggerimenti sono stati incorporati.

Questa lista sarà aggiornata di frequente in maniera continuativa man mano che emergono evidenze in risposta alla pandemia di COVID-19. Questa lista è stata sviluppata come fonte di informazioni e non deve essere utilizzata come sostituto di consigli o cure mediche. Si invita a consultare il proprio medico o l'autorità sanitaria pubblica locale prima di prendere qualsiasi decisione relativa all'assistenza sanitaria riguardante COVID-19.

Choosing Wisely COVID-19 Recommendations <https://choosingwiselycanada.org/covid-19/>

Per ulteriori informazioni su COVID-19:

- [World Health Organization: Coronavirus Disease \(COVID-19\) Pandemic](#)
- [Public Health Agency of Canada: Coronavirus Disease \(COVID-19\) – Outbreak Update](#)
- [Centres for Disease Control and Protection: Coronavirus \(COVID-19\)](#)

STATO NUTRIZIONALE E ADERENZA ALLA DIETA MEDITERRANEA DEI BAMBINI CELIACI A DIETA PRIVA DI GLUTINE

E. Lionetti^{1,*}, N. Antonucci¹, M. Marinelli¹, B. Bartolomei¹, E. Franceschini¹, S. Gatti¹, G. N. Catassi¹, A. K. Verma¹, C. Monachesi¹, C. Catassi^{1,2}

E. Lionetti^{1,}, N. Antonucci¹, M. Marinelli¹, B. Bartolomei¹, E. Franceschini¹, S. Gatti¹, G. N. Catassi¹, A. K. Verma¹, C. Monachesi¹, C. Catassi^{1,2}*

¹ *Clinica Pediatrica, Università Politecnica delle Marche, 60123 Ancona, Italia;*

niki.antonucci@gmail.com (N.A.); michele.marinelli@mail.com (M.M.); beatricebartolomei@yahoo.it (B.B.);

elisa.franceschini3@gmail.com (E.F.); simona.gatti@hotmail.it (S.G.); giulia.catassi@gmail.com (G.N.C.);

anilkvermaa@gmail.com (A.K.V.); chiara.monachesi28@gmail.com (C.M.); c.catassi@univpm.it (C.C.)

² *The Division of Pediatric Gastroenterology and Nutrition and Center for Celiac Research, Mass General Hospital for Children, Boston, MA 02114, USA*

** contatti: mariaelenalionetti@gmail.com; Tel.: +39-071-596-2360*

INTRODUZIONE

La malattia celiaca (MC) è una patologia immuno-mediata scatenata dal glutine in soggetti geneticamente predisposti [1]. L'unico trattamento attualmente disponibile è rappresentato dall'esclusione dei cereali contenenti glutine (frumento, orzo e segale) [2]. La dieta senza glutine (DSG), oltre naturalmente a garantire l'assenza di glutine, dovrebbe essere equilibrata dal punto di vista nutrizionale e consentire, nell'età pediatrica, un appropriato accrescimento [3,4]. Tuttavia, diversi studi in letteratura suggeriscono che la DSG possa essere sbilanciata dal punto di vista nutrizionale, in primo luogo per l'esclusione di molti cereali dalla alimentazione, ma anche a causa delle differenti caratteristiche nutrizionali dei prodotti gluten-free (GF) del commercio rispetto agli analoghi contenenti glutine. Gli studi effettuati in precedenza presentavano diverse limitazioni, rappresentate dalla scarsa dimensione campionaria, l'assenza di un gruppo di controllo, registrazioni retrospettive della dieta, inclusione di pazienti alla diagnosi e di pazienti adulti. Pertanto, abbiamo recentemente effettuato uno studio caso-controllo con l'obiettivo di valutare lo stato nutrizionale dei bambini celiaci a DSG rispetto a bambini sani a dieta libera di pari età e genere.

MATERIALI E METODI

Lo studio è stato condotto presso la Clinica Pediatrica dell'Università Politecnica delle Marche tra il 2017 e il 2019. Sono stati arruolati bambini celiaci (età tra i 4 e i 16 anni), a DSG da almeno due anni. Il gruppo di controllo era rappresentato da bambini sani di pari età e genere, a dieta libera. Per tutti i bambini, sono stati raccolti i dati antropometrici (peso, altezza), è stato calcolato il valore di Body Mass Index (BMI) e registrate informazioni sullo stile di vita (ore settimanali di attività fisica ed ore giornaliere di sedentarietà). Veniva successivamente richiesto ai genitori di compilare un diario alimentare, includendo tutti i cibi consumati per 3 giorni consecutivi (due feriali ed uno del weekend). Sono stati quindi calcolati: a) l'intake energetico in Kilocalorie, b) i macronutrienti in grammi; c) la percentuale di energia fornita da ogni macronutriente. I risultati sono stati confrontati con i LARN (livelli di assunzione di riferimento di nutrienti ed energia per la popolazione italiana) [5] e con la "piramide alimentare" della Società Italiana di Pediatria (SIP) [6]. Per i celiaci, è stato

anche stimato l'impatto dei prodotti commerciali GF in termini di energia e macronutrienti. La compliance alla dieta mediterranea è stata valutata mediante l'indice KIDMED [7].

RISULTATI

Sono stati arruolati 120 bambini celiaci (età mediana: 10 anni), con una durata mediana della DSG di 2.6 anni. Il gruppo di controllo includeva 100 bambini sani (età mediana: 10 anni). Non è stata rilevata alcuna differenza tra i due gruppi per quanto riguarda i parametri antropometrici e il dispendio energetico giornaliero. Anche l'intake giornaliero di energia era simile nei due gruppi. Dall'analisi dietetica è, tuttavia, emerso che i celiaci assumevano una maggiore quantità di grassi totali e grassi saturi rispetto ai controlli e l'intake energetico fornito dai grassi saturi superava l'obiettivo nutrizionale raccomandato dai LARN. I celiaci consumavano anche una minore quantità di fibre rispetto ai controlli sani e il loro intake non raggiungeva le raccomandazioni LARN. Per contro, i bambini non celiaci assumevano più carboidrati e zuccheri semplici rispetto ai celiaci, superando gli apporti raccomandati dai LARN (Tabella 1).

Per quanto riguarda la frequenza di assunzione dei diversi gruppi alimentari, abbiamo osservato una differenza statisticamente significativa tra celiaci e bambini sani, in quanto i celiaci consumavano più frequentemente carne trasformata e snack salati rispetto al gruppo di controllo (rispettivamente, 2.5 porzioni nei celiaci vs 2 porzioni nel gruppo di controllo; $p = 0.009$, e 1 porzione vs 0; $p = 0.001$). Sia i celiaci che i bambini sani non assumevano le quantità raccomandate dalla SIP per quanto riguarda legumi, verdure, uova e pesce, mentre eccedevano nel consumo di bevande zuccherate, carne e carne trasformata. Invece, l'intake di cereali, patate, latte e derivati era ottimale in entrambi i gruppi. Nei celiaci le principali fonti di cereali erano rappresentate dai prodotti commerciali GF. Infatti, quest'ultimi fornivano nel celiaco il 46% del totale energetico quotidiano e contribuivano al 73% dei carboidrati totali, al 59% delle fibre, al 28% dei grassi totali e al 22% delle proteine. Infine, entrambi i gruppi mostravano una aderenza non ottimale alla dieta mediterranea (l'indice KIDMED mediano era 6.5 nei celiaci e 6.8 nei controlli), ma non abbiamo osservato una differenza significativa tra i due gruppi.

DISCUSSIONI E CONCLUSIONI

I dati in letteratura sugli effetti della DSG sui parametri antropometrici dei pazienti celiaci sono controversi: da un lato, è stato riportato che la DSG può avere effetti positivi con normalizzazione del BMI [8], dall'altro lato, è stata associata ad una aumentata prevalenza di sovrappeso e obesità [9]. Questi dati discordanti possono in parte essere dovuti a differenze tra i diversi studi nella durata della DSG al tempo delle valutazioni antropometriche o alla mancanza del gruppo di controllo. Il nostro studio, confrontando i parametri antropometrici insieme al dispendio energetico dei celiaci a DSG da almeno 2 anni rispetto a bambini a dieta libera, mostra che lo stato nutrizionale dei bambini celiaci non differisce dai sani.

Tuttavia, dal nostro studio emergono differenze significative relativamente alla qualità nutrizionale della DSG, che potrebbero nel tempo avere ripercussioni sulla salute del paziente celiaco. Infatti, nei bambini celiaci abbiamo osservato un consumo più elevato di grassi totali e grassi saturi, con l'intake dei saturi che superava gli obiettivi nutrizionali raccomandati dai LARN. Il consumo di fibre era, invece, più basso rispetto ai controlli e non soddisfaceva le raccomandazioni LARN. In linea con i nostri risultati, molti studi che avevano confrontato l'intake di macronutrienti nel paziente adulto affetto da MC rispetto alle raccomandazioni nazionali, riportavano un elevato consumo di grassi e un basso consumo di fibre [10,11]. Anche la gran parte degli studi caso-controllo effettuati negli adulti descrivevano un maggiore consumo di grassi nei celiaci, ma talora è stato riportato un apporto più basso di carboidrati e proteine o solamente di fibre [12]. Nell'età pediatrica, Zuccotti e coll. hanno osservato un maggiore intake di carboidrati ed un più basso consumo di grassi, tramite registrazione dei consumi con recall delle 24 ore [10]. Le differenze tra gli studi possono essere spiegate dalla diversa età dei pazienti studiati, dalle variabili dimensioni del campione e dai differenti metodi di raccolta dei dati dietetici.

Lo sbilanciamento nutrizionale della DSG potrebbe essere spiegato, almeno in parte, dalle diverse abitudini alimentari dei celiaci. Nel nostro studio, infatti, i bambini celiaci mangiavano più carne trasformata e snack salati rispetto ai controlli. Entrambi i gruppi non consumavano le porzioni raccomandate dalla SIP per legumi, verdure, uova e pesce, mentre eccedevano nel consumo di bevande zuccherate, carne e carne trasformata. Infatti, i nostri dati evidenziavano che le abitudini dietetiche dei bambini Italiani, sia celiaci che sani, non sono pienamente conformi alla dieta mediterranea, visto che l'indice KIDMED era subottimale in entrambi i gruppi. Infine, il consumo di cereali minori e pseudo-cereali era molto basso nei celiaci, nei quali le principali fonti di cereali erano i prodotti commerciali GF. È noto che il profilo nutrizionale dei prodotti commerciali GF è differente da quello dei loro analoghi, con un più alto contenuto di grassi e grassi saturi, sale, zucchero e un più basso contenuto di fibre [13], dato che potrebbe contribuire a spiegare le differenze osservate tra i due gruppi.

In conclusione, il nostro studio sottolinea la necessità che i pazienti celiaci ricevano un counseling dietetico e che, anche per i bambini sani, vi sia un adeguato programma di educazione nutrizionale e di politiche sanitarie al fine di migliorare la dieta. Infine, i nostri risultati suggeriscono la necessità di migliorare la qualità nutrizionale dei prodotti commerciali GF.

Tabella 1. Intake giornaliero di energia e macronutrienti dei bambini celiaci e dei controlli e confronto con i LARN.

		Gruppo celiaci (n=120)	Gruppo di controllo (n=100)	p	LARN
		Mediana (1°-3° quartili) IC 95%	Mediana (1°-3° quartili) IC 95%		
Energia	Kcal	1819.3 (1589.6; 1997.0)	1838.2 (1782.2; 1964.6)	0.225	
	grammi	1715.5 - 1923.0	1775.3 - 1901.1		
		59.4 (53.4; 67.7)	65.9 (60.7; 72.0)	0.095	31-62 (IRP)
Proteine	% Energia	13.4 (11.8; 14.4)	14.1 (12.4; 14.7)	0.335	
		12.7 - 14.0	13.4 - 14.9		10-15% (RI)
	grammi/Kg	1.9 (1.5; 2.4)	1.9 (1.7; 2.2)	0.670	
Carboidrati	grammi	1.6 - 2.2	1.7 - 2.1		0.90-0.99 (IRP)
	grammi	209.7 (184.1; 252.1)	260.5 (245.4; 298.4)	0.001*	
	% Energia	46.9 (42.8; 51.7)	50.9 - 55.2	0.001*	45-60% (RI)
Zuccheri semplici	grammi	44.5 - 49.2	83.1 (69.7; 95.3)	0.036*	
	% Energia	39.4 - 76.9	74.2 - 91.9		< 15% (TDS)
	grammi	14.5 (10.4; 17.6)	17.6 (14.2; 19.6)	0.036*	
Lipidi totali	grammi	12.6 - 16.3	15.8 - 19.4		
	% Energia	78.1 (63.9; 92.2)	64.4 (59.5; 74.4)	0.018*	
	grammi	70.8 - 83.4	59.2 - 69.5		
Lipidi saturi	% Energia	37.5 (32.8; 40.5)	30.5 (28.7; 32.3)	0.001*	
	grammi	35.6 - 39.5	29.3 - 31.8		20-35% (RI)
	grammi	25.3 (20.2; 30.8)	18.7 (16.5; 21.7)	0.003*	
Fibre	% Energia	22.5 - 28.1	16.9 - 20.4		
	grammi	12.8 (10; 14.7)	8.8 (7.8; 10.4)	0.001*	< 10% (TDS)
	grammi	11.6 - 14.0	7.9 - 9.7		
Fibre	% Energia	12.6 (10.9; 16.7)	15 (13.5; 19.1)	0.018*	
	grammi	11.1 - 14.2	13.1 - 16.9		
	% Energia	1.4 (1.1; 1.7)	1.7 (1.4; 1.9)	0.067	almeno 1.7% (IA)

IRP: intake di riferimento nella popolazione; RI: range riferimento di intake per macronutrienti; TDS: target dietetico suggerito; IA: intake adeguato.

Bibliografia

- Fasano, A.; Catassi, C. Clinical practice. Celiac disease. *N. Engl. J. Med.* 2012, 367, 2419-2426. [CrossRef][PubMed]
- Lionetti, E.; Catassi, C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int. Rev. Immunol.* 2011, 30, 219-231. [CrossRef] [PubMed]
- Penagini, F.; Dilillo, D.; Meneghin, F.; Mameli, C.; Fabiano, V.; Zuccotti, G.V. GF diet in children: An approach to a nutritionally adequate and balanced diet. *Nutrients* 2013, 5, 4553-4565. [CrossRef] [PubMed]
- Snyder, J.; Butzner, J.D.; DeFelice, A.R.; Fasano, A.; Guandalini, S.; Liu, E.; Newton, K.P. Evidence-Informed Expert Recommendations for the Management of Celiac Disease in Children. *Pediatrics* 2016, 138, e20153147. [CrossRef]
- Nutrients and Energy Reference Intake for Italian Population; 4th revision; SINU (Italian Society of Human Nutrition): Milan, Italy, 2014.
- Italian Society of Pediatrics. Italian Food Pyramid; SIP: Rome, Italy, 2017.
- Serra-Majem, L.; Ribas, L.; Ngo, J.; Ortega, R.M.; García, A.; Pérez-Rodrigo, C.; Aranceta, J. Food, youth and the Mediterranean diet in Spain. Development of KIDMED, Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents. *Public Health Nutr.* 2004, 7, 931-935. [CrossRef]
- Brambilla, P.; Picca, M.; Dilillo, D.; Meneghin, F.; Cravidi, C.; Tischer, M.C.; Vivaldo, T.; Bedogni, G.; Zuccotti, G.V. Changes of body mass index in celiac children on a GF diet. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. NMCD* 2013, 23, 177-182. [CrossRef]
- Valletta, E.; Fornaro, M.; Cipolli, M.; Conte, S.; Bissolo, F.; Danchielli, C. Celiac disease and obesity: Need for nutritional follow-up after diagnosis. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2010, 64, 1371-1372. [CrossRef] [PubMed]
- Zuccotti, G.; Fabiano, V.; Dilillo, D.; Picca, M.; Cravidi, C.; Brambilla, P. Intakes of nutrients in Italian children with celiac disease and

- the role of commercially available gluten-free products. *J. Hum. Nutr. Diet. Off. J. Br. Diet. Assoc.* 2013, 26, 436–444. [CrossRef] [PubMed]
- Hopman, E.G.D.; le Cessie, S.; von Blomberg, B.M.E.; Mearin, M.L. Nutritional management of the gluten-free diet in young people with celiac disease in The Netherlands. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2006, 43, 102–108. [CrossRef]
- Babio, N.; Alcázar, M.; Castillejo, G.; Recasens, M.; Martínez-Cerezo, F.; Gutiérrez-Pensado, V.; Masip, G.; Vaqué, C.; Vila-Martí, A.; Torres-Moreno, M.; et al. Patients with Celiac Disease Reported Higher Consumption of Added Sugar and Total Fat Than Healthy Individuals. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017, 64, 63–69. [CrossRef] [PubMed]
- Cornicelli, M.; Saba, M.; Machello, N.; Silano, M.; Neuhold, S. Nutritional composition of gluten-free food versus regular food sold in the Italian market. *Dig. Liver Dis. Off. J. Ital. Soc. Gastroenterol. Ital. Assoc. Study Liver* 2018, 50, 1305–1308. [CrossRef]



ADI ONLUS
Associazione Italiana
di Dietetica e Nutrizione Clinica



LIVE WEBINAR

COVID 19 E NUTRIZIONE UNO SGUARDO VERSO IL FUTURO

MERCOLEDÌ 8 LUGLIO 2020 ORE 16.00

INTERVENGONO

CRITICITÀ NUTRIZIONALI DURANTE L'EMERGENZA COVID 19



CARMELA BAGNATO

*Direttore UOSD Nutrizione Clinica e Dietologia
Ospedale Madonna delle Grazie, Matera*

RISCHIO NUTRIZIONALE E COVID 19 PRESENTE E FUTURO

FILIPPO VALORIANI

*Dietista Malattie del Metabolismo e Nutrizione Clinica
Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico, Modena*



Q&A TIME

REGISTRATI



Segreteria organizzativa



info@viva-voce.it Tel 0763 391752



ADI ONLUS

Associazione Italiana
di Dietetica e Nutrizione Clinica



Nu.Me. - Nutrition and Metabolism

11th International Mediterranean Meeting



Brindisi • 22-24 ottobre 2020

CHE COS'È L'ADI

L'Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica è stata costituita il 6 marzo 1950 dal Prof. Emidio Serianni allo scopo di "promuovere e sostenere tutte le iniziative scientifico-culturali e didattiche che possono interessare, sotto ogni aspetto, le scienze dell'alimentazione". Negli oltre 65 anni di vita dell'ADI si sono succeduti alla presidenza clinici e studiosi illustri: Silvestro Baglioni, Giuseppe Caronia, Pasquale Montenero, Eugenio Del Toma, Maria Antonia Fusco, Giuseppe Fatati, Lucio Lucchin, Antonio Caretto.

In ottemperanza alle norme del suo statuto, rientrano in particolare nella sfera degli interessi dell'ADI sia le problematiche di carattere dietologico, e nutrizionistico, che l'educazione alimentare. L'ADI è un'associazione senza fini di lucro e lo statuto esclude qualsiasi finalità sindacale, politica o religiosa. L'ADI, per le sue finalità statutarie, realizza:

- programmi e iniziative che favoriscano l'aggiornamento e la formazione dei soci su temi di dietetica, metabolismo, nutrizione clinica e preventiva;
- collegamenti con altre associazioni, società, enti e istituzioni scientifiche e culturali;
- rapporti con la stampa e gli altri mezzi di comunicazione di massa, soprattutto per quanto concerne le iniziative di educazione e informazione alimentare, tramite diffusione di comunicati stampa ed interventi finalizzati alla corretta informazione su tutte le tematiche nutrizionali;
- proposte operative alle Istituzioni governative per migliorare la politica sanitaria a livello assistenziale e preventivo mediante un miglioramento legislativo collaborando alla migliore attuazione di esse;
- sostiene le iniziative volte a potenziare l'insegnamento universitario di materie che rientrano nella sfera dei suoi interessi.

Inoltre sostiene le iniziative volte a dare impulso alla educazione alimentare nelle scuole e nelle varie strutture della società civile.

COME ASSOCIARSI

Per aderire all'Associazione è necessario compilare il modulo online sul sito www.adiitalia.org

Allegare un breve Curriculum Vitae con la presentazione di due soci con almeno due anni di anzianità, in regola con la quota associativa.

La domanda di adesione viene inviata a segreteria@adiitalia.net e inoltrata al Consiglio di Presidenza che valuterà se il richiedente abbia i requisiti necessari per aderire all'Associazione. Sarà premura della Segreteria dare comunicazione via e-mail di accettazione o meno della domanda. **È necessario attendere l'esito della valutazione prima di effettuare il pagamento.**

QUOTE SOCIALI

La quota sociale è valida dal 1 gennaio al 31 dicembre di ogni anno e deve pervenire alla Segreteria ADI **entro il 28 Febbraio** di ogni anno (cfr. Art. 4 dello Statuto).

€ 70,00 per lauree magistrali e di secondo livello € 40,00 per lauree triennali

Le quote vanno versate all'Associazione a mezzo di:

- Bonifico Bancario intestato a ADI c/o Deutsche Bank Spa Ag. Roma 2 (Via Cola di Rienzo, 93 - 00192 Roma)

IBAN: IT 22 V 03104 03201 000000821193

- Carta di credito (solo on line sul sito www.adiitalia.net)

RINNOVO QUOTE SOCIALI E VARIAZIONI DI INDIRIZZO

Il rinnovo delle quote sociali deve essere effettuato **entro il 28 Febbraio di ogni anno solare**. Il mancato rinnovo della quota associativa, comporta automaticamente il blocco del proprio account di accesso alle "Aree Riservate", nonché l'accesso alle riviste online "Rivista Italiana di Nutrizione e Metabolismo" e "Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism".

I soci sono pregati di segnalare alla Segreteria Delegata le variazioni di indirizzo, inviando i dati completi a: info@adiitalia.net - segreteria@adiitalia.net o via fax 0763 344880.

SEGRETERIA DELEGATA



Via Angelo da Orvieto, 36 - 05018 Orvieto (TR)
Tel. 0763 393621 Fax 0763 344880
segreteria@adiitalia.net

La **Rivista Italiana di Nutrizione e Metabolismo** pubblica editoriali, articoli originali, rassegne su argomenti attinenti la Dietetica, Nutrizione Clinica, l'Educazione Alimentare e quanto possa essere di interesse per gli associati. Speciali rubriche sono inoltre dedicate alle attività svolte in campo associativo, congressuale, sociale, culturale, di informazione e di politica sanitaria inerenti l'area della Dietologia e Nutrizione Clinica.

Tutti i lavori inviati, compresa l'iconografia, dovranno avere carattere di originalità e non essere stati precedentemente pubblicati. Si intende in ogni caso che gli Autori sono gli unici responsabili dell'originalità del loro articolo.

EDITORIALI

Gli editoriali verranno richiesti direttamente agli Autori dalla Redazione della rivista.

LAVORI ORIGINALI

I lavori originali devono essere inviati completi di eventuali tabelle e figure, (circa 28 righe per pagina). Il manoscritto non deve superare le 20 pagine escluse tabelle, figure e bibliografia. In pagina separata devono essere segnalati:

- 1) titolo dell'articolo
- 2) nome e cognome degli Autori
- 3) Istituto o Ente di appartenenza degli Autori
- 4) Indirizzo dell'Autore a cui inviare la corrispondenza.

Il manoscritto va suddiviso nelle seguenti parti: titolo, introduzione, materiali e metodi, risultati, discussione, bibliografia, riassunto e parole chiave (fino a 5).

RASSEGNE

La rassegna non deve superare le 30 pagine escluse tabelle, figure, bibliografia e riassunto.

CASI CLINICI

I casi clinici devono essere presentati suddivisi nelle seguenti parti: storia, clinica, esame obiettivo, esami di laboratori e strumentali, diagnosi e diagnosi differenziale, discussione e trattamento. Devono essere inoltre corredati da bibliografia e da una flow chart diagnostico-terapeutica riassuntiva.

TABELLE E FIGURE

Le tabelle, numerate con numeri romani, devono essere corredate di didascalia. Le figure vanno numerate con numeri arabi e le loro didascalie vanno riportate su foglio separato.

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

La lista delle voci bibliografiche deve essere presentata nell'ordine con cui le singole voci vengono citate nel testo, con

numerazione araba, senza parentesi; va redatta secondo le regole dell'Index Medicus.

Esempi:

1. Fraser GE, Philips RL, Harris R. Physical fitness and blood pressure in school children. *New Engl J Med* 1983; 67: 405-10.2. Astrand PO, Rodahe K. *Textbook of work physiology*. New York: McGraw-Hill 1986: 320.

Si notino alcune particolarità grafiche: a) iniziali dei nomi e cognomi senza punto; b) abbreviazioni dei titoli delle riviste (secondo le liste ufficiali), senza il punto; c) assenza di carattere corsivo, il che significa nessuna sottolineatura nel dattiloscritto; d) iniziale maiuscola solo per la prima parola del titolo dell'articolo.

INVIO DEI LAVORI

I manoscritti (no PDF) devono essere inviati via mail al Direttore Scientifico:

Dott. Mario Parillo

Responsabile UOSD

Endocrinologia e Malattie Dismetaboliche
Azienda Ospedaliera S. Anna e S. Sebastiano, Caserta
Tel. 0823.232175 - e-mail: mparill@tin.it

I lavori originali verranno sottoposti all'esame di uno o più revisori competenti dell'argomento trattato. Le rassegne verranno esaminate per l'accettazione dalla Redazione della Rivista.

CORREZIONE BOZZE

La Redazione provvederà alla correzione delle bozze senza assumersi alcuna responsabilità nel caso di imperfezioni; la correzione delle bozze è limitata alla semplice revisione tipografica. La pubblicazione del lavoro, comprese tabelle e figure, è gratuita.

INFORMATIVA AI SENSI DELL'ART. 13 DEL D. LEGS. 196/2003 E DEL GDPR 679/2016

Informiamo i soci che ricevono la pubblicazione a mezzo posta che i dati forniti potranno essere trattati in versione cartacea, informatica e telematica. Le informazioni fornite e conservate presso gli uffici della Segreteria Delegata ADI, non saranno cedute a terzi, ma saranno utilizzate esclusivamente per la gestione dei rapporti istituzionali dell'ADI e per l'invio di pubblicazioni, informazioni, comunicazioni, programmi di convegni ed eventi congressuali.

**Rinuncio
alle proteine,
non alla mia
passione.**



**FLAVIS è la linea di alimenti aproteici
studiata per coloro che seguono
un'alimentazione a basso contenuto di proteine**

Abbiamo appositamente studiato una linea completa di alimenti aproteici per l'Insufficienza Renale Cronica. I nostri prodotti consentono di seguire, con gusto e varietà, una corretta terapia nutrizionale, per preservare più a lungo la funzionalità residua dei reni.

**Scopri il nuovo formato per non mettere limiti alla fantasia in cucina:
le linguine!**



DrSchär

Innovating special nutrition.

FLAVIS

Prodotti aproteici

LA NUOVA SELEZIONE BioLOGICA



DA AGRICOLTURA BIOLOGICA.
NATURALMENTE SENZA GLUTINE.
FATTA CON PASSIONE.

LA NOSTRA
BioGRAFIA
HA INIZIO
NEL 1922



A brand of **DrSchär**

[GO.SCHAER.COM/BIO](https://go.schaer.com/bio)