



# ADI MAGAZINE

Rivista Scientifica dell'Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica  
Federata FeSIN

*Fondata nel 1997*  
da Eugenio DEL TOMA e Giuseppe FATATI

# 3

settembre

2013

Numero Speciale - Volume degli Atti

## XV CORSO NAZIONALE ADI

**L'infiammazione nella Malnutrizione**

**e Malattie Metaboliche**

Cause e Terapie Nutrizionali

**LECCE 17 - 19 ottobre 2013**

# IL BUONGIORNO SI VEDE DAL PANE!



Mevalia | LOW  
PROTEIN

MEVALIA Low Protein è la nuova linea di **alimenti a proteici** di Dr. Schär studiata appositamente per la terapia nutrizionale di:

- **INSUFFICIENZA RENALE CRONICA**
- **MALATTIE METABOLICHE CONGENITE**

La linea MEVALIA Low Protein è costituita da una vasta gamma di prodotti sviluppati per soddisfare in modo ottimale le esigenze del gusto e quelle nutrizionali. A cominciare dal pane, così buono, morbido, soffice.



Dr Schär

[www.mevalia.com](http://www.mevalia.com)

# L'efficacia terapeutica della terapia nutrizionale aproteica nei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC)

L'insufficienza renale cronica, con una prevalenza stimata di circa il 4-6% nella popolazione generale italiana, è una patologia di forte impatto in termini di mortalità, ospedalizzazione e spesa sanitaria. Si stima infatti che nella popolazione adulta circa 1 individuo ogni 10 abbia un grado d'insufficienza renale moderata, cioè una funzione renale dimezzata o più che dimezzata rispetto alla norma. Secondo i dati forniti dal Giornale Italiano di Nefrologia, l'identikit della persona affetta da IRC è prevalentemente donna, con un'età abbastanza avanzata, compresa tra i 75 e gli 81 anni. Considerato quindi il progressivo invecchiamento della popolazione italiana, siamo di fronte ad uno scenario difficile, per affrontare il quale sempre più i nefrologi considerano il trattamento dietetico nutrizionale con riduzione dell'apporto proteico come terapia conservativa per stabilizzare i pazienti che soffrono di insufficienza renale.

Le ultime evidenze scientifiche dimostrano come, oltre alla necessità di favorire l'aumento delle diagnosi precoci con gli esami di laboratorio disponibili, semplici e di basso costo, sia necessario adottare trattamenti adeguati non solo farmacologici. A questo proposito la recente pubblicazione su *American Journal of Kidney Disease*<sup>1</sup> parte da dati che chiariscono come l'adozione della terapia nutrizionale aproteica sia in grado di ritardare l'insufficienza renale cronica e le sue co-morbilità, riducendo il rischio di morte renale del 50% e prolungando del 41% il tempo di vita renale. E' stato quindi dimostrato come i pazienti con insufficienza renale cronica a regime alimentare aproteico possano ridurre fino al 38% il rischio di progressione verso la fase dialitica. La pubblicazione su *Nephrol Dial Transplant*<sup>2</sup> chiarisce come ritardando di almeno 1 anno l'ingresso della terapia dialitica grazie alla dieta aproteica, si riesca sia a migliorare si-

gnificativamente la qualità di vita del paziente sia ad ottenere un risparmio annuo/paziente per il Servizio Sanitario Nazionale di circa 21.000 € nel solo primo anno di trattamento in dieta aproteica.

**LA TERAPIA NUTRIZIONALE NELL'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA** deve promuovere il calo ponderale solo in fase precoce, poiché tardivamente potrebbe incidere sul PH del sangue favorendo l'acidosi metabolica. L'apporto lipidico dev'essere moderato ed in prevalenza costituito da acidi grassi polinsaturi; in merito alle proteine, meglio garantirne un apporto moderato e di buon valore biologico e, solo in caso di perdite proteiche urinarie raggiungere 1,4g/kg di peso corporeo. È opportuno limitare significativamente l'introito di alcuni oligoelementi quali sodio, potassio e fosforo, e parallelamente supplementare il regime dietetico con calcio, ferro, acido folico e piridossina mediante l'utilizzo di integratori alimentari. In caso di dialisi, è bene invece tenere in considerazione che tale procedimento favorisce l'eliminazione di molti composti idrosolubili, pertanto, sarebbe consigliabile provvedere periodicamente ai fabbisogni specifici.

*Dr. Giuliano Brunori*

DIRETTORE DEL REPARTO DI NEFROLOGIA  
DELL'OSPEDALE SANTA CHIARA DI TRENTO

<sup>1</sup> Efficacy and safety of a very-low-protein diet when postponing dialysis in the elderly: a prospective randomized multicenter controlled study. *Am J Kidney Dis.* 2007 May;49(5):569-80.

<sup>2</sup> Cost-benefit analysis of supplemented very low-protein diet versus dialysis in elderly CKD5 patients *Nephrol Dial Transplant.* 2010 Mar;25(3):907-13. doi: 10.1093/ndt/gfp572. Epub 2009 Dec



# APROTEN

*Benessere a tavola*



ALIMENTI A BASSO CONTENUTO PROTEICO

**Novità**

**I NUOVI  
PIATTI PRONTI  
DA GUSTARE**

Risetti

Fusilli

Gemmine



Numero Verde  
**800-318357**  
WWW.APROTEN.COM

# ADI MAGAZINE

Rivista Scientifica Trimestrale  
di Informazione  
dell'Associazione Italiana  
di Dietetica e Nutrizione Clinica  
ONLUS - Federata Fe SIN

**ADI MAGAZINE**  
Vol. XVII n° 2 - Nuova Serie  
Settembre 2013

*Direttore Responsabile*  
Eugenio Del Toma

*Direttore Scientifico*  
Mario Parillo

*Redazione*  
Mario Parillo  
Responsabile UO  
Geriatrics, Endocrinologia  
Malattie del Ricambio  
AORN S. Anna e S. Sebastiano  
Caserta  
Tel. 0823232175  
e-mail: mparill@tin.it

*Segreteria di Redazione*  
PROMEEETING  
Via Angelo da Orvieto, 36  
05018 Orvieto (TR)  
Tel. 0763.344890  
Fax 0763.344880  
e-mail: info@prommeeting.it

Reg. Trib. Orvieto N° 83/97 del 18/6/97  
Spedizione in A.P. - 70% - Filiale di Terni  
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 dietetico, nutrizionistico  
e di educazione alimentare

Composizione e stampa  
Tipolito Ceccarelli Grotte di Castro VT

ADI MAGAZINE  
viene inviato gratuitamente ai Soci ADI  
e alle Associazioni Scientifiche  
interessate ai problemi della Dietetica  
e Nutrizione Clinica

## Sommario

|   |     |
|---|-----|
| INCIDERE CON UNA PIUMA - L. LUCCHIN   | 134 |
| L'INFIAMMAZIONE NELLE MALATTIE METABOLICHE E NELLA MALNUTRIZIONE<br>A. CARETTO  | 135 |
| GUT MICROBIOTA, DIABETES, INFLAMMATION AND BEYOND - P. D. CANI  | 141 |
| INFLAMMATION AND CANCER CACHEXIA - D. C. McMILLAN   | 149 |
| L'INFIAMMAZIONE IN NUTRIZIONE: DALLA FISIOPATOLOGIA ALLA PRATICA CLINICA<br>L. LUCCHIN, A. TESONE   | 154 |
| PERCORSI DIAGNOSTICI E STATO INFIAMMATOIO IN OBESI CANDIDATI A<br>CHIRURGIA BARIATRICA - M. G. CARBONELLI, V. LAGATTOLLA, B. PAOLINI, P. SPINELLA   | 159 |
| GESTIONE NUTRIZIONALE NEL FOLLOW-UP DI OBESI POST-CHIRURGIA BARIATRICA<br>A. NICOLAI, F. SILEO, S. SUKKAR, M. L. AMERIO   | 163 |
| GRUPPO DI STUDIO INTERASSOCIATIVO ADI - AMD - SID - NUTRIZIONE E DIABETE<br>S. LEOTTA, G. FATATI, P. FOGLINI, G. FORLANI, G. MARELLI, G. PIPICELLI, F. TOMASI,<br>I. ZAVARONI, P. TESSARI, M. PARILLO | 167 |
| NUTRIGENOMICA NELL'OBESITÀ: UNA DIETA PER MODULARE L'INFIAMMAZIONE<br>E LO STRESS OSSIDATIVO - G. FATATI  | 169 |
| TERAPIA IPOGLICEMIZZANTE E INFIAMMAZIONE NEL DIABETE MELLITO<br>F. MURATORI, F. VIGNATI, D. PELLEGRINO, P. ELLI, L. STARNINI,<br>A. BERETTA, G. DI SACCO  | 174 |
| EFFETTO ANTI-INFIAMMATOIO DELL'ESERCIZIO FISICO REGOLARE<br>S. BALDUCCI   | 177 |
| NUOVI COMPLESSI MOLECOLARI PER IL TRATTAMENTO DELL'OBESITÀ<br>A. MADECCHI   | 180 |
| DATI DI LABORATORIO E CONTROLLO GLICEMICO NELLA SINDROME METABOLICA<br>E NEL DIABETE MELLITO - G. MARELLI, M. PARILLO, F. TOMASI, C. TUBILI   | 185 |
| TESSUTO ADIPOSO: DIAGNOSTICA PER IMMAGINI E ISTOLOGICA<br>M. PETRELLI, L. PETRONI, R. SITULIN, F. VIGNATI   | 193 |
| DATI DI LABORATORIO NELLA MALNUTRIZIONE PROTEICO-CALORICA<br>M. MAGNO, P. CAROLI, G. MALFI, S. MORABITO   | 203 |
| INDICAZIONI ALLA SUPPLEMENTAZIONE CON NUTRACEUTICI IN<br>NUTRIZIONE ARTIFICIALE - C. BAGNATO, N. CECCHI, C. PEDROLLI, M. TAUS   | 207 |
| FORMULARE UNA DIETA ANTI INFIAMMATOIA<br>C. BALDO, M. BUCCIANI, AR. SABBATINI, MR. SPREGHINI  | 214 |
| TECNICHE MOTIVAZIONALI PER INDURRE UNA CORRETTA ALIMENTAZIONE<br>A. R. COZZOLINO, A. MAGHETTI, A. R. STURDÀ, M. TAGLIAFERRI   | 221 |
| RAZIONALE DELL'USO DELLA TERAPIA DIETETICA NUTRIZIONALE<br>NELLA MALATTIA RENALE CRONICA (CKD) - G. BRUNORI   | 224 |
| L'INFIAMMAZIONE COME TARGET TERAPEUTICO NUTRIZIONALE E<br>FARMACOLOGICO NELLA INSUFFICIENZA RENALE CRONICA - G. GUARNIERI   | 226 |
| IMMUNONUTRIZIONE E INFIAMMAZIONE NEL PAZIENTE CHIRURGICO<br>L. CAREGARO, M. NARDI   | 227 |

## ADI Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica - ONLUS

|   |                                    |   |
|---|------------------------------------|---|
| <b>Presidente:</b>                        | Lucio Lucchin (Bolzano)            | <b>Responsabili Regionali</b>           |
| <b>Past President:</b>                    | Giuseppe Fatati (Terni)            | Aloisi Romano pro tempore (Calabria)    |
| <b>Segretario Generale:</b>               | Antonio Caretto (Brindisi)         | Bagnato Carmela (Basilicata)            |
| <b>Tesoriere:</b>                         | Maria Rita Spreghini (Roma)        | Bertoli Enrico (Marche)                 |
| <b>Consiglieri:</b>                       | Lorenza Caregaro Negrin (Padova)   | Cecchi Nicola (Campania)                |
|   | Mario Di Sapia (Napoli)            | Gennaro Marco (Liguria)                 |
|   | Lina Oteri (Messina)               | Giaetta Renato (Veneto)                 |
|   | Fulvio Sileo (Bergamo)             | Lagattolla Valeria (Puglia)             |
|   | Massimo Vincenzi (Faenza - RA)     | Macca Claudio (Lombardia-Svizzera)      |
| <b>Coordinatore Consulta PR:</b>          | Barbara Paolini (Siena)            | Maghetti Annalisa (Emilia Romagna)      |
| <b>Coordinatore Area informativa ADI:</b> | Marco Buccianti (Follonica - GR)   | Malfi Giuseppe (Piemonte-Valle d'Aosta) |
| <b>Segreteria Delegata:</b>               | PROMEEETING                        | Monacelli Guido (Umbria)                |
|   | Via Angelo da Orvieto, 36          | Paolini Barbara (Toscana)               |
|   | 05018 Orvieto (TR)                 | Pedrolli Carlo (Trentino)               |
|   | Tel. 0763.393621   Fax 0763.344880 | Pintus Stefano (Sardegna)               |
|   | info@adiitalia.net                 | Pupillo Mario (Abruzzo)                 |
|   | segreteria@adiitalia.net           | Situlini Roberta (Friuli)               |
|   | www.adiitalia.net                  | Tagliaferri Marco (Molise)              |
|   |                                    | Tubili Claudio (Lazio)                  |
|   |                                    | Vinci Giuseppe (Sicilia)                |

# Dietor

# CUOR di STEVIA

Dolcificante di origine naturale



**VALORI NUTRIZIONALI**

|                 | per 100g    | per bustina |
|-----------------|-------------|-------------|
| ENERGIA         | 0 kJ/0 kcal | 0 kJ/0 kcal |
| GLUCIDI         | 0 g         | 0 g         |
| di cui zuccheri | 0 g         | 0 g         |
| PROTEINE        | 0 g         | 0 g         |
| SALE            | 0 g         | 0 g         |



CON ESTRATTO delle **FOGLIE** di **stevia**

# Dietor

CUOR STEVIA  
Dolcificante di origine naturale



## stevia: dolcezza con zero calorie per un benessere secondo natura

Gli edulcoranti ipocalorici sono una categoria di prodotto particolarmente preziosa per le esigenze specifiche di soggetti obesi o diabetici, ma non solo questo. Rappresentano una scelta intelligente, in senso più generale, per un consumatore evoluto come quello attuale, sempre più attento e consapevole dell'importanza di mantenere uno stile di vita sano, che non vuole però rinunciare al piacere della dolcezza e ai sapori cui è abituato. C'è, inoltre, un'altra categoria di consumatori, che acquista sempre più peso nello scenario attuale, composta da tutti coloro che sono restii ad assumere prodotti non naturali.

Con l'obiettivo di rispondere a queste specifiche esigenze di "benessere secondo natura" sono state recentemente introdotte sul mercato nuove categorie di dolcificanti e caramelle a base di stevia.

I dati ricavati dagli studi condotti dall'UE confermano che i glucosidi dello steviolo, estratti da questa particolare pianta, sono sostanze non sintetizzate e consentono di affermare che questo genere di dolcificanti sia al 100% "di origine naturale".



L'estratto di stevia ha un contenuto elevatissimo di Rebaudioside A, sostanza che possiede un potere dolcificante di circa **trecento volte** superiore rispetto a quello dello zucchero e un profilo gustativo ideale per dolcificare bevande calde o fredde, dessert di ogni tipo e caramelle.

La principale differenza con le altre tipologie di edulcoranti intensivi consiste nel fatto che i glucosidi dello steviolo sono estratti da vere piante coltivate nei campi e il processo di estrazione viene compiuto per purificare i migliori componenti dolcificanti, senza danneggiare la loro origine naturale. Si differenzia anche dalle alternative "naturali", come lo zucchero tradizionale, grazie al contenuto calorico: la stevia ha un contenuto calorico pari a zero e si rivela, quindi, più idonea nell'ambito di una dieta ipocalorica.

**Dietor**, marchio leader nel mercato dei dolcificanti con una gamma completa di prodotti rispondenti a diverse esigenze e differenti destinazioni d'uso, ha lanciato quest'anno una nuova soluzione che interpreta queste nuove esigenze di consumo orientate al benessere e alla naturalità. Si tratta di **Dietor Cuor di Stevia**, il nuovo dolcificante di origine naturale a "calorie zero", adatto ad uno stile di vita sano e attivo e orientato a un tipo di benessere sempre più "secondo natura".

La novità si dimostra inoltre sensibile alle esigenze di chi ha sviluppato l'intolleranza alimentare al glutine (Celiachia). Dietor Cuor di Stevia, infatti, si dichiara "Gluten Free - Senza Glutine" sulla confezione, avendo superato con successo i test sulla contaminazione da glutine.



## INCIDERE CON UNA PIUMA

Nella superficiale frenesia della quotidianità, sembra rimangano poche tristi e inevitabili scadenze in cui raccogliersi e, almeno per un attimo, recuperare la giusta dimensione.

Con la discrezione e leggerezza che l'ha contraddistinta, a maggior ragione nella sofferenza degli ultimi anni, ci ha lasciato Letizia Ferrara, forza propulsiva dell'ADI dal 1989.

Fino ad allora l'Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica, classe 1950, aveva seguito un trend tradizionale con l'aggregazione di specialisti del settore fondamentalmente proiettati agli aspetti ritenuti "nobiliti" della professione. Il management era un eco lontana, avulsa dal contesto in cui si operava.

Come era possibile allora fare evolvere la società? La visione era condivisa dagli organismi dirigenti, ma la strategia ed il tempo necessario deficitari.

Letizia, pur estranea all'operatività del settore, ma conscia delle proprie capacità di instaurare rapporti con le persone più diverse, accetta la collaborazione e con un fitto intreccio di contatti, relazioni, pazienti ricuciture e sopportazioni delle umane diversità, alias con grande empatia e assertività, contribuisce alla crescita societaria sia in termini qualitativi, che numerici e di multi professionalità.

Letizia ha inciso la sua eredità nel marmo con una piuma: la sua essenza ha reso indelebili valori in via d'estinzione come il senso di appartenenza alla nostra ADI e l'amicizia disinteressata, che ha donato a molti di noi.

Noi, dovremo impegnarci a leggere bene ciò che ha scritto, rendendo contagioso e indelebile il suo insegnamento.

Grazie Letizia

Vogliamo inoltre esprimere la nostra sentita vicinanza a Mauro, con ammirazione per l'amorevole e spontanea dedizione alla sua compagna, la cui efficacia è stata certamente superiore a qualsiasi terapia.

*Dr. Lucio Lucchin*  
PRESIDENTE A.D.I



# L'INFIAMMAZIONE NELLE MALATTIE METABOLICHE E NELLA MALNUTRIZIONE

**A. Caretto**

Segretario Generale ADI, UO Endocrinologia, Malattie metaboliche e Nutrizione clinica, Ospedale "Perrino" ASL Brindisi

La ricerca scientifica è negli ultimi anni in continuo progresso sulla connessione tra infiammazione, malattie metaboliche e malnutrizione. L'infiammazione cronica è strettamente associata allo stress ossidativo con esagerata presenza di specie molecolari altamente reattive. Infatti, un'infiammazione cronica di basso grado e lo stress ossidativo svolgono un ruolo fondamentale nell'obesità e nelle malattie metaboliche associate, quali l'insulino-resistenza, il diabete mellito tipo 2, la sindrome metabolica e la malattia cardiovascolare.

Errati introiti nutrizionali hanno un'importanza cruciale nel loro determinismo. Lo sviluppo dell'infiammazione sistemica, correlata con l'obesità e con l'insulino-resistenza, sarebbe legato ad un'alterata produzione di varie adipocitochine, di citochine pro-infiammatorie e proteine della fase acuta ed è presente in diversi organi coinvolti nel controllo dell'omeostasi metabolica. Proprio questa correla la progressione verso la sindrome metabolica e il diabete tipo 2. Strategie nutrizionali, così come l'assunzione di micronutrienti, possono impedire lo sviluppo dello stress ossidativo e l'infiammazione, svolgendo un ruolo di prevenzione verso l'insorgenza e le complicanze di queste malattie metaboliche.

## **Infiammazione cronica di basso grado indotta dall'obesità**

L'obesità è caratterizzata da un'espansione eccessiva del tessuto adiposo a causa di un aumentato apporto di nutrienti e da una insufficiente spesa energetica. L'obesità è drasticamente aumentata in tutto il mondo e porta a numerosi disturbi metabolici avversi, compreso malattie cardiovascolari, diabete mellito di tipo 2, e alcune forme di cancro.

La resistenza all'insulina è associata con l'obesità ed è una componente centrale del diabete di tipo 2, che porta ad alterato metabolismo del glucosio e dei lipidi nel tessuto adiposo, nel fegato e nei muscoli scheletrici. L'insulino-resistenza è caratterizzata da una riduzione del segnale dell'insulina principalmente nell'asse Insulin-Receptor-Substrate (IRS)/ PI-3-kinase/PKB che è responsabile della maggior parte delle azioni metaboliche dell'ormone<sup>(1)</sup>.

E' ormai riconosciuto che un'infiammazione sistemica e locale cronica di basso grado, che si sviluppa durante l'obesità, potrebbe collegare l'obesità allo sviluppo dell'insulino-resistenza<sup>(2)</sup>. Questo stato infiammatorio è stato evidenziato nei vari organi coinvolti nel controllo dell'omeostasi metabolica compreso il tessuto adiposo, fegato, pancreas endocrino, ipotalamo, e possibilmente i muscoli scheletrici. L'infiammazione cronica è causata da un eccesso di assunzione di nutrienti ed è stata denominata infiammazione metabolica o metainfiammazione<sup>(3)</sup>. Molti fattori dietetici compresi acidi grassi saturi e glucosio, oltre al cambiamento del microbiota intestinale, sono stati proposti come fattori scatenanti questa infiammazione metabolica che coinvolge sia le cellule metaboliche, quali adipociti, sia una variazione della popolazione delle cellule immunitarie presenti nei tessuti metabolici<sup>(4)</sup>. L'ipossia, che si sviluppa nel tessuto adiposo dell'obesità, potrebbe anche partecipare alla sua stessa infiammazione ed è stata recentemente coinvolta all'insulino-resistenza degli adipociti<sup>(5)</sup>.

Vi sono vari mediatori che collegano l'eccesso di nutrienti con la produzione di citochine infiammatorie, mediate da recettori di riconoscimento (pattern-recognition receptors - PRRs); inoltre le vie di segnale intracellulari attivate dai mediatori dell'infiammazione sono coinvolte nella desensibilizzazione del segnale dell'insulina. (Figura 1)

Principali recettori di riconoscimento coinvolti nell'infiammazione indotta dall'obesità.

Nell'obesità, il moderato aumento di lipopolisaccaridi (LPS), derivati da batteri commensali gram-negativi, attiva i Toll-like recettori-4 (TLR4). I Toll-like recettori-2 (TLR2) e Nod1/2 (Nucleotide Oligomerization Domain) potrebbero essere attivati da peptidoglicani, lipoproteine e acido lipoteicoico da batteri commensali Gram-positivi o -negativi. Inoltre, i nutrienti quali gli acidi grassi saturi e i loro metaboliti ceramidi potrebbero interagire con i TLR4 o potrebbero indirettamente attivare questo recettore attraverso la produzione di DAMPs quali HMGB1. I TLR2 potrebbero anche essere un recettore per gli acidi grassi saturi. Dopo l'attivazione di questi recettori, vengono prodotte citochine infiammatorie, tra le

quali le IL-1 $\beta$  e IL-18. Queste ultime dovrebbero essere elaborate nelle loro forme mature dall'inflammasome (responsabile dell'attivazione dei processi infiammatori) NLRP3, il quale è composto da NLRP3, ASC e caspasi-1.

La produzione di ROS in risposta ad un elevato livello di acidi grassi, ceramidi o di glucosio potrebbe innescare l'associazione tra TXNIP e NLRP3 che conduce alla attivazione della caspasi-1 nel complesso inflammasome.

### **Sensori immunitari che collegano lo stress nutrizionale all'infiammazione indotta dall'obesità e l'insulino-resistenza**

#### **Recettori Toll-like**

I Recettori Toll-like (TLR) appartengono alla famiglia dei recettori di riconoscimento-PRRs e svolgono un ruolo cruciale nella immunità innata per la loro capacità di riconoscere caratteristiche molecolari espresse da agenti patogeni e di rilevare le lesioni dei tessuti. In presenza di obesità alcuni TLR (TLR2 e TLR4) svolgono un ruolo nell'induzione dell'infiammazione e dell'insulino-resistenza<sup>(6)</sup>. I TLR4 sono espressi nei macrofagi, cellule dendritiche, ma anche in adipociti, epatociti, muscoli e nell'ipotalamo. L'espressione di TLR4 è aumentata in topi obesi e nei pazienti obesi e diabetici e correla negativamente con la sensibilità all'insulina<sup>(6)</sup>. Recentemente è stato proposto che durante l'obesità, l'endotossinemia metabolica contribuisce allo sviluppo di infiammazione e malattie metaboliche attraverso l'attivazione di TLR4 nei tessuti metabolici (Figura 1). L'endotossinemia metabolica viene definita come un moderato aumento di lipopolisaccaridi (LPS) circolanti da batteri Gram -negativi e si sviluppa grazie ad alterazioni nella composizione del microbiota intestinale e ad un aumento della permeabilità intestinale<sup>(7)</sup>. Inoltre, una dieta ricca di grassi potrebbe anche aumentare la traslocazione di batteri Gram-negativi vivi dall'intestino al tessuto adiposo, un processo che dipende, almeno in parte, dal CD14 (gene espresso principalmente dai macrofagi) che agisce come un co-recettore con il TLR4 per riconoscere LPS<sup>(8)</sup>.

Pertanto è stato dimostrato che il microbiota intestinale è responsabile per lo sviluppo di insulino-resistenza<sup>(9)</sup>. Questo risultato illustra il concetto che le interazioni complesse tra ambiente, microbiota intestinale, e la genetica dell'ospite determinano il fenotipo metabolico<sup>(10)</sup>.

Gli acidi grassi saturi sono altri ligandi potenziali dei TLR4 sia negli adipociti che nei macrofagi, inducen-

ti la produzione di citochine infiammatorie e anche ceramidi<sup>(6)</sup> (Figura 1). I TLR4 mediano anche il cross-talk tra adipociti e macrofagi indotta da acidi grassi. E' inoltre possibile che gli acidi grassi saturi interagiscono con i TLR4 indirettamente tramite Fetuina A<sup>(11)</sup>.

#### **Nucleotide oligomerization domain (NOD)**

I Nucleotide oligomerization domain (NOD) 1 e 2 sono proteine intracellulari che riconoscono frazioni peptidoglicaniche della parete cellulare da batteri gram-negativi o gram-positivi, rispettivamente<sup>(12)</sup>. Queste proteine NOD sono recentemente emerse come i sensori del sistema immunitario coinvolte nell'insulino-resistenza indotta dall'infiammazione (Figura 1), attraverso la produzione di mediatori infiammatori e l'attivazione delle MAP-chinasi di segnale che porta alla desensibilizzazione della funzione di IRS1. Studi dimostrano la capacità di indurre attivazione NOD Insulinoresist e sostenere l'implicazione di NOD1 nel controllo delle malattie metaboliche attraverso il rilevamento di componenti da batteri gram-negativi (Figura 1)

#### **Inflammasomi**

Gli inflammasomi sono complessi multiproteici, costituiti da tre proteine (NLR, ASC e caspasi-1), e sono componenti del sistema immune innato, responsabili dell'attivazione dei processi infiammatori. Segnali associati a patogeni o pericolo attivano gli inflammasomi che portano alla formazione di interleukine IL- $\beta$  e IL-18 da parte della caspasi-1<sup>(12)</sup>. È riconosciuto che IL-1 $\beta$  è una delle principali citochine implicate nella desensibilizzazione del segnale insulinico. L'espressione di NLRP3 e caspasi-1 è aumentata nel tessuto adiposo di topi obesi, soggetti in sovrappeso, o individui obesi con diabete di tipo 2<sup>(13)</sup>. Sia nelle cellule adipose che nei macrofagi nel tessuto adiposo, vi è presenza di espressione ed attivazione, in quantità differente negli studi pubblicati, di inflammasomi NLRP3. Questi risultati sostengono fortemente un modello in cui da segnali di pericolo che si generano nell'obesità sono riconosciuti dall'inflammasome NLRP3, che a sua volta promuove l'infiammazione e la disfunzione di diversi organi coinvolti nel controllo omeostasi di glucosio e lipidi (Figura 1). L'identità dei segnali di pericolo che attivano il inflammasome NLRP3 nell'obesità rimane ancora da ben definire. Tuttavia, l'osservazione che l'inflammasome NLRP3 è attivato da acidi grassi e ceramidi suggerisce che l'ambiente lipotossico dell'obesità potrebbe innescare la sua attivazione<sup>(13)</sup>.

Tuttavia, l'inflammasome NLRP3 può essere attivato da altre molecole simili come ATP, glucosio, coleste-

rolo LDL ossidato, acido urico, e cristalli di colesterolo. Poiché tutti questi sono aumentati nell'obesità, i rispettivi contributi per questa attivazione meritano ulteriori indagini.

La caratteristica comune di questi segnali di pericolo è la loro capacità di aumentare la produzione di ROS che è condizione indispensabile per l'attivazione dell'inflammasome NLRP3. Nell'obesità quindi l'attivazione dell'inflammasome NLRP3 potrebbe essere correlato allo stress ossidativo che si sviluppa nei diversi tessuti metabolici.

**In conclusione**, è ormai dimostrato che i sensori del sistema immunitario sopra descritti (TLR, NOD, inflammasome) e altri, come la chinasi patogeno-sensibile (pathogen-sensing kinase - PKR) partecipano allo sviluppo dell'inflammasome metabolica. Nell'obesità i livelli di assunzione di nutrienti possono aumentare abbastanza per stimolare le vie di riconoscimento patogeno- e pericolo-sensibili, in definitiva portano all'attivazione delle cellule immunitarie nei diversi tessuti metabolici. In altre parole, l'organismo, **in situazione di sovralimentazione**, riconosce i nutrienti come molecole biologiche nocive ed attiva le vie che di solito sono dedicate al riconoscimento di segnali di pericolo endogeni o da patogeni. Inoltre, la modifica del microbiota intestinale e della permeabilità intestinale nell'obesità potrebbe alimentare l'organismo con molecole infiammatorie come LPS e altri antigeni batterici o favorire la traslocazione di batteri commensali intestinali nei tessuti metabolici<sup>(7, 8, 10)</sup>. Di conseguenza, le citochine infiammatorie sono maggiormente prodotte ed attivano diverse vie di segnale nelle cellule metaboliche che desensibilizzano il segnale dell'insulina con conseguente insulino-resistenza ed alterano l'espressione di proteine coinvolte nel trasporto di glucosio<sup>(14)</sup>.

Inoltre la iperattivazione delle vie ikk $\beta$ /NF-k $\beta$ , regolatori centrali dell'immunità, è un meccanismo cardine che connette l'infiammazione metabolica e la resistenza insulinica sia nei tessuti periferici che nel SNC.

(Figura 2) - Gli effetti di glucosio, lipidi ed endotossine sull'indurre infiammazione negli adipociti, fegato e muscolo scheletrico sono schematizzati nella figura 2. Glucosio e lipidi introdotti in eccesso con gli alimenti risultano nell'assorbimento di glucosio, acidi grassi liberi e la fuoriuscita di endotossine nella circolazione sistemica. Il glucosio attiva NF-k $\beta$  negli adipociti attraverso l'attivazione di Toll like Receptor -TLR, mentre gli acidi grassi liberi ed endotossine attivano NF-k $\beta$  negli adipociti, nel fegato e nel muscolo scheletrico sempre attraverso l'attivazione di TLR. L'aumento dei valori di glicemia induce iperin-

sulinemia, che a sua volta può portare a un aumento del livello di acidi grassi liberi. Gli acidi grassi liberi hanno anche un ruolo nell'aumentare i livelli di endotossine. Attivazione di NF-k $\beta$  conduce al rilascio di adipochine proinfiammatorie da adipociti, fegato e muscoli, che a sua volta porta alla interruzione del segnale dell'insulina in tutti e tre i tessuti, portando alla resistenza all'insulina.

## Adipocitochine

Il tessuto adiposo è un organo endocrino attivo, e la nostra conoscenza di questo tessuto secernente, in questi ultimi anni, ha portato a ripensare completamente come funziona il nostro corpo e come diventa disregolato con l'aumento di peso. Il tessuto adiposo umano appare di agire come un organo secretorio multifunzionale con la capacità di controllare l'omeostasi energetica attraverso meccanismi di regolazione periferica e centrale. Come abbiamo visto precedentemente, svolge anche un ruolo importante nella innata immunità. Tuttavia, a seguito di un bilancio energetico positivo con presenza di obesità porta a molti cambiamenti patogeni. Questi cambiamenti si presentano all'interno del tessuto adiposo e inducono effetti negativi secondari su altri organi come il muscolo e del fegato, tra cui l'infiammazione cronica di basso grado mediata da adipocitochine. Questa infiammazione è modulata, come soprariportato, da fattori dietetici e nutrienti compresi glucosio e lipidi, come pure batteri intestinali in forma di endotossina o LPS.

Nell'obesità vi è l'espansione dei depositi di tessuto adiposo con iperplasia e ipertrofia delle cellule adipose, con un aumento di infiltrazione macrofagica e, conseguentemente, infiammazione. Inoltre, il tessuto adiposo di persone magre secerne preferenzialmente adipochine anti-infiammatorie, come l'adiponectina, transforming growth factor- $\beta$  (TGF $\beta$ ), interleuchina-10 (IL10), IL4, IL13, IL1 $\alpha$  e leptina. Nell'obesità invece vengono rilasciate adipocitochine pro-infiammatorie quali TNF $\alpha$ , IL6, la leptina, visfatina, resistina, angiotensina II e PAI-1, così come diverse interleuchine<sup>(15)</sup> accoppiata ad una riduzione della secrezione di adipochine anti-infiammatorie. Sarebbe anche che le adipochine abbiano diverse funzioni in individui di peso normale e in obesi. In individui magri, adipochine mediano funzioni fisiologiche, mentre in stati di malattia metabolica del tessuto adiposo hanno effetti alterati, modulando l'insulino-resistenza sia direttamente, influenzando la via del segnale dell'insulina, o indirettamente tramite la stimolazione dei processi infiammatori.

## Considerazioni conclusive su Infiammazione e malattie metaboliche

Pertanto la scoperta, che le malattie metaboliche sono associate ad uno stato infiammatorio di basso grado, ha aperto una nuova area di ricerca per capire come l'infiammazione si sviluppa e come si impatta sulle vie metaboliche. Sembra che una comunicazione interattiva tra cellule immunitarie e cellule metaboliche giochi un ruolo centrale nella perturbazione dell'omeostasi metabolica. Eccesso di introito alimentare e alti livelli di acidi grassi saturi nella dieta o dei loro metaboliti possono essere rilevati dai sensori immuni quali TLR o inflammasomi che portano alla sintesi di citochine infiammatorie in diversi tessuti metabolici. I grassi alimentari possono anche modificare il microbiota intestinale che produce diverse molecole infiammatorie che portano a una reazione immunitaria inappropriata. Le citochine infiammatorie, acidi grassi saturi, e lipopolisaccaridi batterici-LPS attivano una rete di vie di segnalazione che incide sul segnale dell'insulina comportando insulino-resistenza che porta a sua volta ad alterazioni nelle funzioni metaboliche cellulari. Quindi, l'importanza di sensori immunitari e delle diverse chinasi suggerisce che nuove strategie terapeutiche di targeting di queste proteine potrebbero essere applicate per migliorare le complicanze metaboliche dell'obesità, oltre alla ovvia strategia nutrizionale di trattamento dell'obesità nella riduzione dell'apporto calorico, di acidi grassi saturi e a basso indice glicemico, che hanno dimostrato abbassare i livelli di insulina e ridurre l'infiammazione sistemica ed una riduzione sistemica delle adipocitochine pro-infiammatorie.

### Cachessia

Anche nella malnutrizione proteico-calorica, l'aumentato catabolismo proteico e lipidico si correla ad un aumentato rilascio di citochine pro-infiammatorie. L'infiammazione sistemica è associata alla perdita di peso nel paziente neoplastico, ma svolge anche un ruolo nelle varie tappe della carcinogenesi. (Figura 3) La cachessia neoplastica è una sindrome insidiosa che non solo ha un impatto drammatico sulla qualità della vita dei pazienti attraverso il perdita di massa muscolare ma è anche associato con scarsa risposta alle chemioterapie e la sopravvivenza. L'incidenza della cachessia varia con il tipo di tumore, essendo più bassa nel sarcoma e tumori mammari, mentre il 80-90% dei malati di cancro del pancreas e dello stomaco hanno una perdita di peso. Cachessia grave con

perdita di peso >10% è associata a prognosi infausta e ridotta sopravvivenza.

La nostra comprensione della fisiologia integrativa richiesta per mantenere l'equilibrio metabolico e un adeguato peso corporeo è in gran parte frutto di ricerche nell'obesità e patologie associate<sup>[4-9]</sup>. L'interazione del sistema immunitario con la disregolazione metabolica dell'obesità comporta mediatori infiammatori che si sovrappongono con i potenziali meccanismi molecolari della cachessia neoplastica, mostrando simili difetti nelle vie di segnale, ma con manifestazioni cliniche diametralmente opposte.

Nella cachessia vi è ridotto apporto nutrizionale e cambiamenti catabolici/ipermetabolici come caratteristiche integranti del cancro-cachessia. Il ruolo dell'infiammazione sistemica legata all'aumentato catabolismo è stato esplorato come una spiegazione per la debole associazione tra apporto nutrizionale e perdita di peso nei pazienti con cancro<sup>(16)</sup>. Questo è in accordo con la condivisa definizione della cachessia in tutte le situazioni cliniche che incorpora marcatori infiammatori circolanti, citochine come IL-6, e l'insulino-resistenza, con la perdita di peso e depauperamento. Un'importante distinzione è stata fatta tra la cachessia e la malnutrizione in cui la perdita di peso non può essere attribuito esclusivamente alla ridotta assunzione di calorie<sup>(17)</sup>. La malnutrizione nel contesto del cancro può essere dovuta all'impatto diretto dei tumori sul tratto digestivo, nausea indotta da chemioterapia, precoce sazietà, e la regolazione dell'appetito compromessa.

### Disregolazione delle vie metaboliche durante cachessia

Il rilascio cronico di citochine tumorali in circolazione altera il controllo neuroendocrino (N/E) del metabolismo in molteplici organi e possono interferire con l'azione di miocchine e adipochine. La disponibilità limitata e l'utilizzo aberrante dei metaboliti contribuirebbero ulteriormente allo squilibrio energetico nella cachessia. La disregolazione delle vie metaboliche, specialmente l'attivazione del tessuto adiposo bruno (BAT) che provoca febbre, rappresentano un impegno energetico, risposte mal adattive all'anoressia associata a cachessia. Caratteristiche comuni all'obesità e alla cachessia includono l'insulino-resistenza, un'aumento della lipolisi, elevati acidi grassi liberi (FFA) e ceramidi, nonché alterazioni peculiari di vie metaboliche. Un concetto unificante che fornisce un quadro per capire resistenza all'insulina mediata dall'infiammazione è che deviando la via metabolica dei

nutrienti dai processi anabolici e non essenziali verso rifornimento energetico del sistema immunitario, l'insulino-resistenza è utile nel contesto di infezioni batteriche. Questa strategia adattiva è parte di una 'reazione di ricorso energetico' per destinare le sostanze nutritive alle cellule immunitarie attivate<sup>(18)</sup>. Tale risposta sarebbe normalmente contrastata da molecole anti-infiammatorie, una volta che l'infezione è stata risolta e l'omeostasi restaurata. Tuttavia, nel cancro e obesità, o in altre malattie infiammatorie croniche come l'artrite reumatoide o COPD, gli stessi sensori di riconoscimento molecolari e mediatori di questo processo sono continuamente attivati.

### Citochine tumorali e infiammazione

Citochine e mediatori infiammatori sono intimamente coinvolti nell'inizio e progressione del cancro<sup>(19)</sup>, e sono i maggiori determinanti della sopravvivenza del paziente, qualità della vita, risposta al trattamento, e cachessia. I livelli circolanti di numerose citochine e loro recettori solubilizzano elevati nei diversi tipi di cancro, con diversi studi che dimostrano che i livelli di IL-6 e IL-8 hanno un valore prognostico per l'esito/outcome<sup>(20)</sup>. L'interazione delle cellule tumorali maligne con le cellule stromali ed immunitarie, le cellule endoteliali e il tessuto necrotico all'interno del microambiente del tumore è in grado di elaborare ulteriormente la produzione e il rilascio di citochine. Pertanto, i tumori stessi possono essere fonti significativa di citochine che, quando vengono rilasciate nella circolazione sistemica, possono dare maggiori effetti sui sistemi di organi a distanza. Nonostante le normali funzioni biologiche di queste citochine tumorali sono state ampiamente caratterizzate, la loro capacità di sovvertire i processi fisiologici, quando prodotte cronicamente da tumori, senza che ci siano adeguati segnali di regolamentazione di retroazione negativa, conferisce loro un notevole potenziale di disfacimento delle vie metaboliche. Può essere difficile delineare la fonte cellulare specifica di queste citochine tumorali (tumorchine) o quantificare le quantità relative prodotte dalla variabile mix di cellule maligne e normali all'interno dei tumori di un singolo paziente. Tuttavia, la loro incondizionata, continua espressione e rilascio dai tumori, in quantità tali da impatto drammatico su organi distali, è una proprietà che contraddistingue la loro azione da altre molecole quali citochine e miocchine. Per esempio, la eccessiva costante produzione di tumorchine come IL-6 contrasta con la rigida regolazione circadiana di IL-6 e altre citochine prodotte dalle cellule immunitarie

e con gli aumenti transitori indotti dall'esercizio fisico nel plasma di IL-6 prodotta dal muscolo scheletrico. In quest'ultimo caso, i livelli circolanti di IL-6 possono aumentare fino a 100 volte, ma poi rapidamente tornare ai livelli basali alla fine dell'esercizio.

(Figura 4)

La cachessia ha un impatto devastante sulla sopravvivenza e la qualità della vita di molti malati di cancro. Una migliore comprensione dei meccanismi sottostanti che portano ai complessi difetti metabolici della cachessia, associato ad opzioni di trattamento efficace, miglioreranno la gestione clinica e nutrizionale in pazienti affetti da cancro. La crescente conoscenza che la cachessia neoplastica risulta dagli effetti dell'eccessiva produzione di citochine dai tumori sulla regolazione integrata del bilancio energetico in diversi organi identifica possibili opzioni terapeutiche. Tuttavia, il cercare un targeting delle citochine tumorali richiede una comprensione globale delle loro funzioni normali e fisiopatologiche, soprattutto l'interferenza tra segnali infiammatori e disregolazione metabolica. I recenti progressi nella caratterizzazione delle analogie sorprendenti tra obesità e cachessia neoplastica, che hanno gli stessi sensori di riconoscimento molecolare e mediatori del processo continuamente attivati, forniscono nuove intuizioni in questi sindromi apparentemente divergenti.

### Bibliografia

1. Taniguchi C.M., Emanuelli B., and Kahn C.R. (2006). Critical nodes in signaling pathways: insights into insulin action. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 7, 85-96.
2. Gregor M.F., and Hotamisligil G.S. (2011). Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu. Rev. Immunol.* 29, 415-445.
3. Gregor M.F., and Hotamisligil G.S. (2011). Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu. Rev. Immunol.* 29, 415-445.
4. Sun S., Ji Y., Kersten S., and Qi L. (2012). Mechanisms of inflammatory responses in obese adipose tissue. *Annu. Rev. Nutr.* 32, 261-286.
5. Regazzetti C., Peraldi P., Gremeaux T., Najem-Lendom R., Ben-Sahra, I., Cormont M., et al. (2009). Hypoxiadecreasesinsulinsignaling pathwaysinadipocytes. *Diabetes* 58, 95-103.
6. Köhner A., and Brüning J. (2011). Toll-likereceptors: linkinginflammation tometabolism. *Trends Endocrinol. Metab.* 22, 16-23.
7. Cani P.D., and Delzenne N.M. (2009). Theroleofthegutmicrobiotainenergy metabolismand metabolic disease. *Curr. Pharm. Des.* 15, 1546-1558.
8. Amar J., Chabo C., Waget A., Klopp P., Vachoux C., Bermudez-Humaran L.G., et al. (2011). Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type2 diabetes: molecular mechanisms and probiotic treatment. *EMBO Mol. Med.* 3, 559-572.
9. Caricilli A., Picardi P., de Abreu L. L., Ueno M., Prada P., Ropelle E., et al. (2011). Gut microbiotais a key modulator of insulin resistance inTLR2knockout mice. *PLoS Biol.* 9:e1001212.doi:10.1371/journal.pbio.1001212

10. Nicholson J.K., Holmes E., Kinross, J., Burcelin R., Gibson G., Jia W., et al. (2012). Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science* 336, 1262-1267.

11. Pal D., Dasgupta S., Kundu R., Maitra S., Das G., Mukhopadhyay S., et al. (2012). Fetuin-A acts as an endogenous ligand of TLR4 to promote lipid-induced insulin resistance. *Nat.Med.* 18, 1279-1285.

12. Mogensen T.H. (2009). Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clin. Microbiol. Rev.* 22, 240-273.

13. Vandanmagsar B., Youm Y.H., Ravussin A., Galgani J.E., Stadler K., Mynatt R.L., et al. (2011). The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat. Med.* 17, 179-188.

14. Kaddai V., Jager J., Gonzalez T., Najem-Lendom R., Bonnafous S., Tran A., et al. (2009). Involvement of TNF-alpha

in abnormal adipocyte and muscles or tilin expression in obese mice and humans. *Diabetologia* 52, 932-940.

15. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ & Walsh K 2011 Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature Reviews. Immunology* 11 85-97.

16. Blum, D. et al. (2011) Cancer cachexia: a systematic literature review of items and domains associated with involuntary weight loss in cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 80, 114-144.

17. Evans, W.J. et al. (2008) Cachexia: a new definition. *Clin. Nutr.* 27, 793-799.

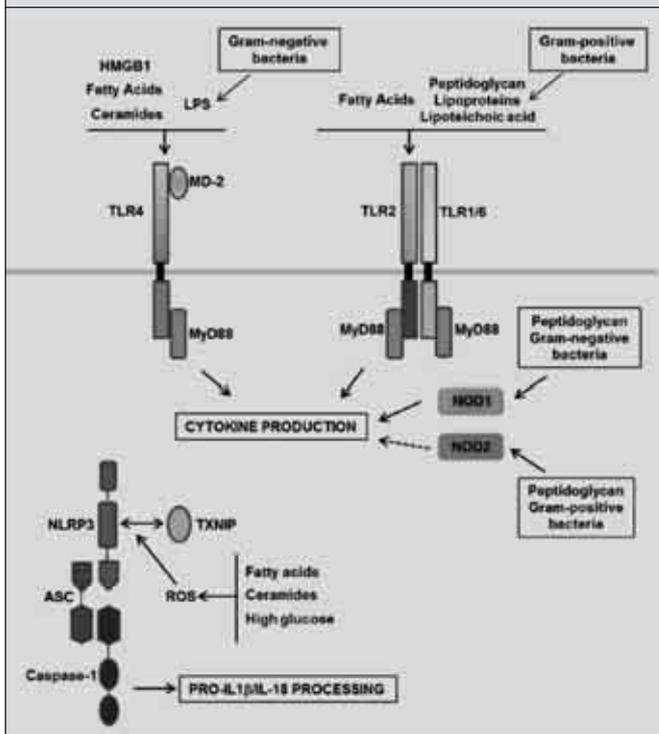
18. Straub, R.H. et al. (2010) Energy regulation and neuroendocrine-immune control in chronic inflammatory diseases. *J. Intern. Med.* 267, 543-560.

19. Balkwill, F.R. and Mantovani, A. (2012) Cancer-related inflammation: common themes and therapeutic opportunities. *Semin. Cancer Biol.* 22, 33-40.

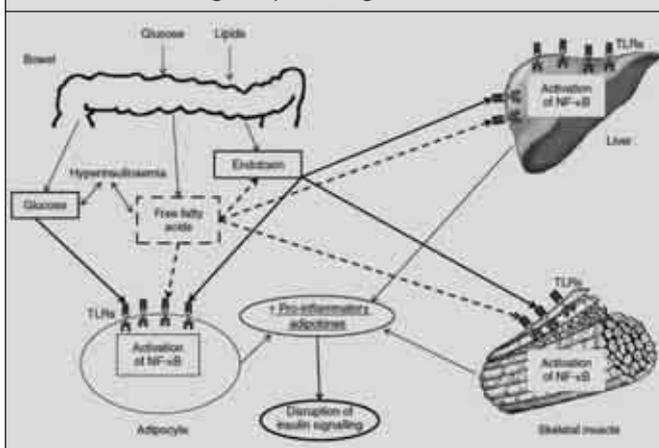
20. Seruga, B. et al. (2008) Cytokines and their relationship to the symptoms and outcome of cancer. (2013) *Nat. Rev. Cancer* 8, 887-889.

21. Tsoi M. e Robertson G. Cancer cachexia: malignant inflammation, tumorkines, and metabolic mayhem. *Trends in Endocrinology and Metabolism* April, Vol. 24, No. 4.

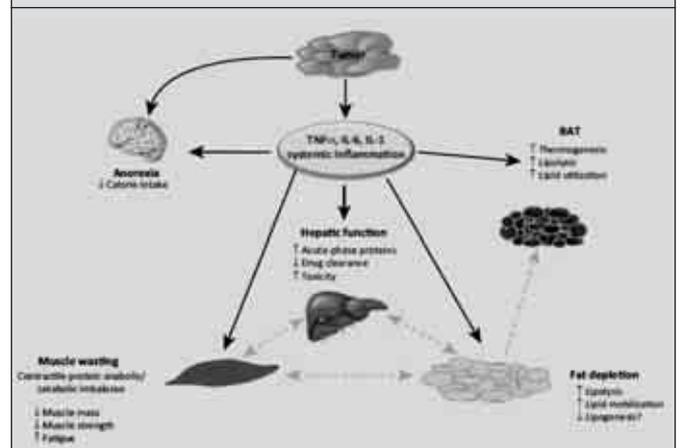
**Figura 1.** Principali recettori di riconoscimento (PRRs) coinvolti nell'infiammazione indotta dall'obesità



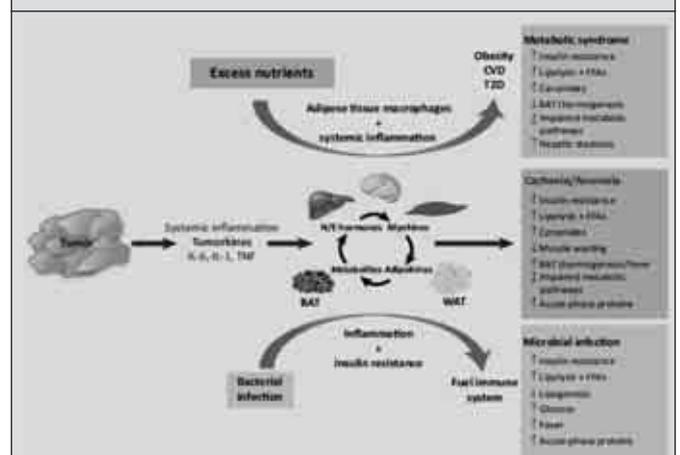
**Figura 2.** Effetti di glucosio, lipidi ed endotossine sull'indurre infiammazione negli adipociti, fegato e muscolo scheletrico



**Figura 3.** L'interazione dell'infiammazione sistemica indotta dal tumore con le vie metaboliche negli organi affetti da cachessia neoplastica. Da Tsoi M e Robertson G Trends in Endocrinology and Metabolism April 2013, Vol. 24, No. 4<sup>(21)</sup>



**Figura 4.** Disregolazione delle vie metaboliche durante la cachessia. Da Tsoi M e Robertson G Trends in Endocrinology and Metabolism April 2013, Vol. 24, No. 4<sup>(21)</sup>



# GUT MICROBIOTA, DIABETES, INFLAMMATION AND BEYOND

**P. D. Cani**

Professor, Research Associate FRS-FNRS - WELBIO team

**UCL**  
Université catholique de Louvain  
Brussels, Belgium

**LDRi**  
LOUVAIN DRUG RESEARCH INSTITUTE

**welbio**

## Gut microbiota, Diabetes, Inflammation and Beyond

Patrice D. Cani  
Professor, Research Associate FRS-FNRS  
WELBIO team

Metabolism & Nutrition

<http://www.uclouvain.be/en-269734.html>

**fnrs** **erc**

## Evolutionary tree of life

© 2006 Leonard Eiseberg. All rights reserved.

They were already there... 4 billion years ago

Your are here...

**UCL** **LDRi**

## Obesity and metabolic disorders

**Obesity**

- Insulin Resistance
- Complex dyslipidemia
- Fibrinolysis disorder
- Endothelial dysfunction
- Hypertension
- Atherosclerosis
- Low-grade Inflammation
- Type 2 diabetes
- Impaired fasting glycemia
- Hyperinsulinemia
- Glucose intolerance

**UCL** Cani and Delzenne. *Curr Pharm Des* 2009. **LDRi**

## Mechanisms controlling energy homeostasis

Genetic  
Environnemental  
Factors ?

Energy intake

Energy Expenditure

**UCL** **LDRi**

## Gut microbiota controls energy homeostasis

**UCL** **LDRi**

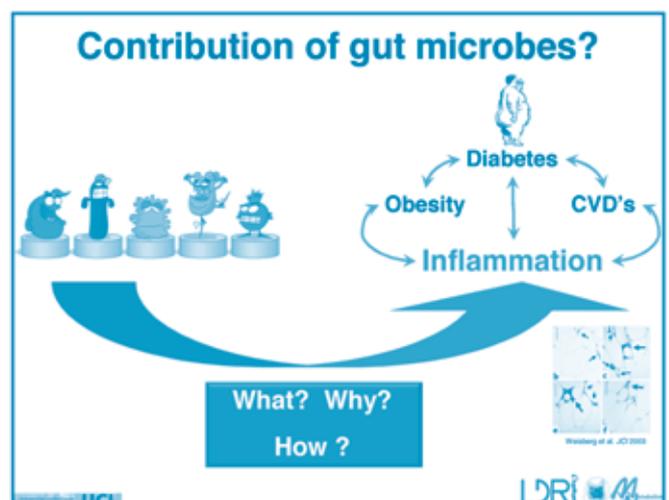
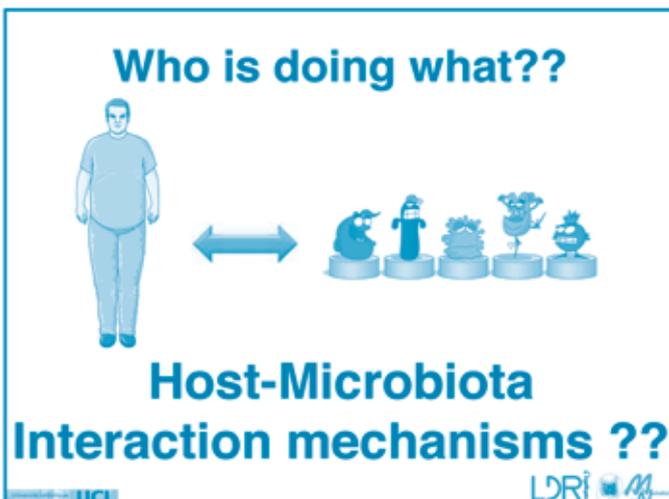
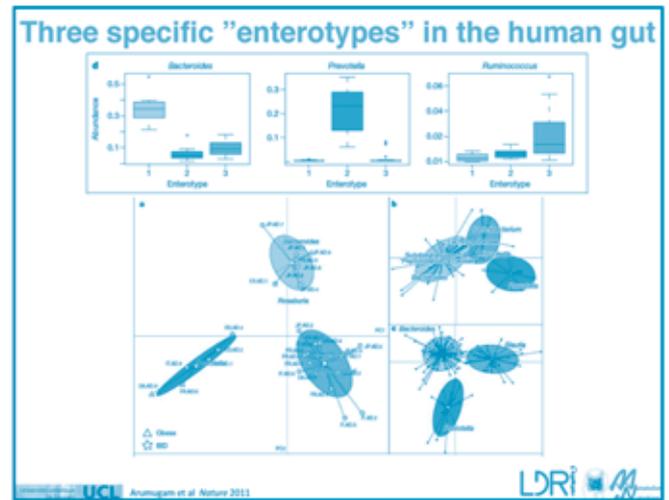
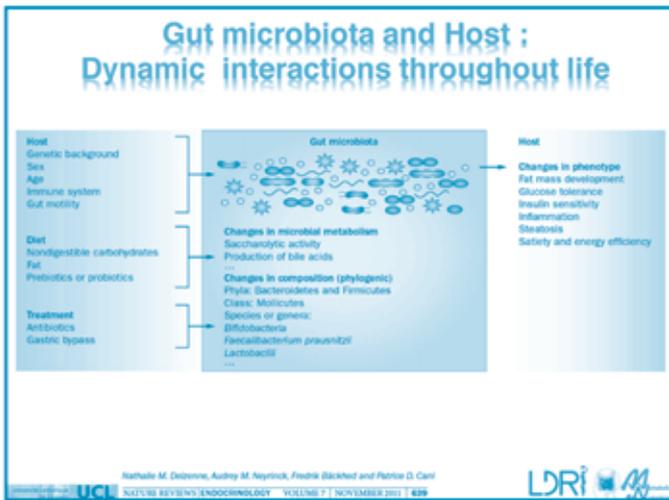
## An extended view of ourselves...

10 fold more microbial cells than human cells

WE ARE THE 99%

Metabolic and biological functions that cannot be performed by our human metabolism

**UCL** Cani and Delzenne. *Pharmacology & Therapeutics* 2011. **LDRi**



# Mechanisms

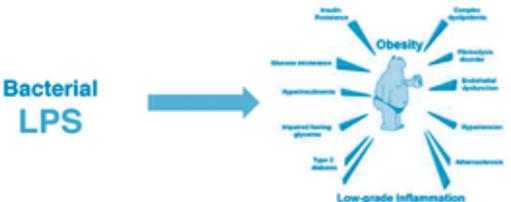
## 1° Metabolic endotoxemia



UCI LDRi

# Gut microbiota derived compounds acting as a triggering factors?

Bacterial LPS → Obesity

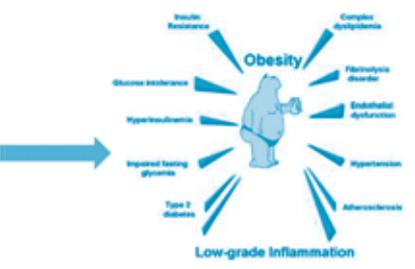


Metabolic endotoxemia

UCI Cani et al Diabetes 2007 LDRi

# Gut microbiota, the neglected factor ?

One or several bacteria?  
Specific alteration of the ecosystem?



UCI Cani et al Diabetes 2007 LDRi

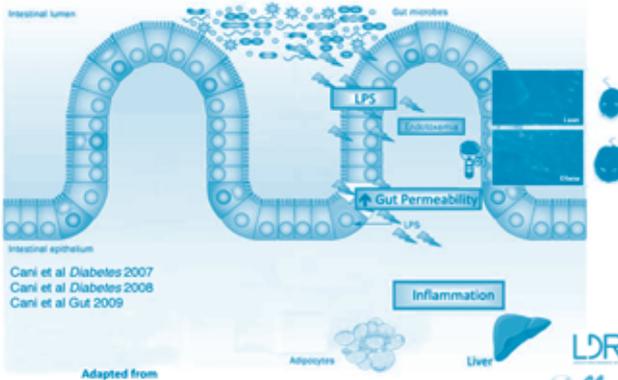
# Mechanisms

## 2° Tight Junctions



UCI LDRi

# Gut Microbiota controls Gut Barrier Function and Metabolic Endotoxemia



Intestinal lumen

Intestinal epithelium

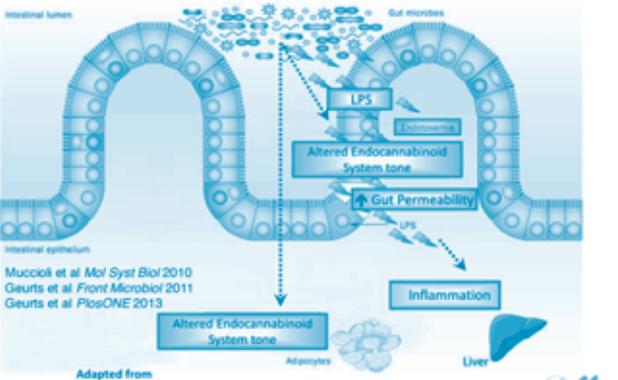
Adipocytes

Liver

Inflammation

UCI Adapted from nature REVIEWS ENDOCRINOLOGY Nardello M, DeSerao A, M. Nardello, Paolo B. Barchetti and Penelope G. Cani

# eCB system link gut microbiota to adipogenesis and gut barrier function



Intestinal lumen

Intestinal epithelium

Adipocytes

Liver

Inflammation

UCI Adapted from nature REVIEWS ENDOCRINOLOGY Muccioli M, DeSerao A, M. Nardello, Paolo B. Barchetti and Penelope G. Cani

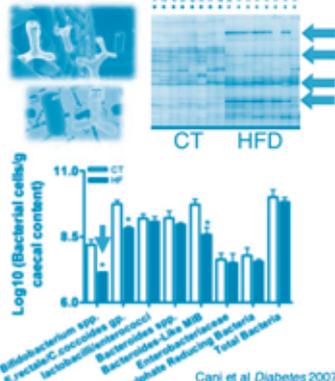
# Programming the gut microbiota ?



## « Good against Evil? »

UCL LDRi

# High-fat diet-induced changes in Gut Microbiota



CT HFD

Log10 (Bacterial cells/g caecal content)

Microbiota groups: Bifidobacterium spp., E. rectus/C. coccineus sp., Lactobacillus spp., Bacteroides spp., Bacteroides-Like Mts, Enterobacteriaceae, Saprospirae, Firmicutes, Total Bacteria

Tumbaugh et al. Cell Host Microbes 2008

Hildebrandt et al. Gastroenterology 2009  
Murphy et al. Gut 2010  
Ravussin et al. Obesity 2011  
Murphy et al. Gut 2012  
Serino et al. Gut 2012

Cani et al. Diabetes 2007  
Cani et al. Diabetologia 2007  
Cani et al. Diabetes 2008  
Dewulf et al. J Nutr Biochem 2011

UCL LDRi

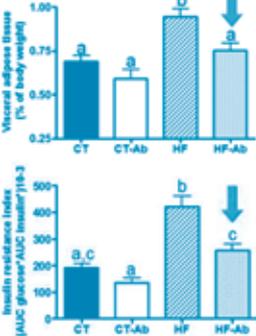
# Targeted approach

## 1° Antibiotics



UCL LDRi

# Antibiotic treatment improves diet-induced metabolic disorders



Visceral adipose tissue (% of body weight)

Insulin resistance index (AUC glucose/AUC insulin) 118-3

CT CT-Ab HF HF-Ab

Changes in gut microbiota with antibiotics improve HFD-induced metabolic disorders

Cani et al. Diabetes 2008  
Carvalho et al. Diabetologia 2012  
Murphy et al. Gut 2013

UCL LDRi

# Yes but!

## ARTICLE

### Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity

Benny Choi<sup>1,2</sup>, Shigeo Yamamoto<sup>1</sup>, Laura Cox<sup>2</sup>, Barbara A. Moran<sup>2</sup>, Jiri Zavadil<sup>2,4</sup>, Kirby L. Chan<sup>2</sup>, Douglas Mahony<sup>2</sup>, Keith Ruge<sup>2</sup>, Isabel Tatar<sup>2</sup>, Hahn Li<sup>2</sup>, Alexander V. Abdoymov<sup>2,5</sup> & Martin J. Blaser<sup>1,2,3,6</sup>

Antibiotics administered to farm animals have been widely used as growth promoters in the agricultural industry since the 1950s, but the mechanisms for this effect are unclear. Because antimicrobial agents of different classes and varying activities are effective against several microbial species, we proposed that such subtherapeutic administration alters the population structure of the gut microbiome as well as its metabolic capabilities. We generated a model of antibiotic-induced subtherapeutic antibiotic therapy in young mice and evaluated changes in the composition and capabilities of the gut microbiome. Administration of subtherapeutic antibiotics changed the abundance of several bacterial taxa and increased biomass levels related to metabolism. We observed substantial taxonomic changes in the microbiome, changes in copies of key genes involved in the metabolism of carbohydrates to short-chain fatty acids, increases in colonic short-chain fatty acid levels, and alterations in the regulation of hepatic metabolism of lipids and cholesterol. In this model, we demonstrate the alteration of early-life murine metabolic homeostasis through antibiotic manipulation.

UCL LDRi

# Targeted approach

## 2° Prebiotics



UCL LDRi

## More than 18 years ago...in 1995

### Dietary Modulation of the Human Colonic Microbiota: Introducing the Concept of Prebiotics

GLENN R. GIBSON and MARCEL S. ROBERFROID\*

MRC Dunn Clinical Nutrition Centre, Cambridge, United Kingdom and  
\*Unité de Biochimie Toxicologique et Cancérologique, Département des Sciences Pharmaceutiques, Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium  
Revision accepted 30 December 1994.

Prebiotics

Gibson and Roberfroid, J. Nutr 1995

Bifidobacteria

UCL LDRi

## Non exhaustive targets of prebiotic-induced microbiota modulation

**Energy homeostasis**  
  

- ↗ Fat mass
- ↗ Muscle mass
- ↘ Body weight
- ↘ Food intake

**Glucose & Lipid metabolism**  
  

- ↗ glucose tolerance
- ↗ Insulin sensitivity
- ↘ Hepatic steatosis
- ↘ Plasma lipids

**Low grade inflammation**  
  

- ↘ Plasma LPS
- ↗ Gut barrier
- ↘ Inflammation

↗ Leptin sensitivity

UCL LDRi

## Who is doing what??

### Are Bifidobacteria doing the job alone??

UCL LDRi

## The prebiotic effect: "Revised and corrected"?

Responses of Gut Microbiota and Glucose and Lipid Metabolism to Prebiotics in Genetic Obese and Diet-Induced Leptin-Resistant Mice

Prebiotics

### According to the MITChip analyses

The winner is : **Akkermansia muciniphila**

UCL LDRi

## Targeted approach

### 3°SERENDIPITY

UCL LDRi

## A novel key player ?

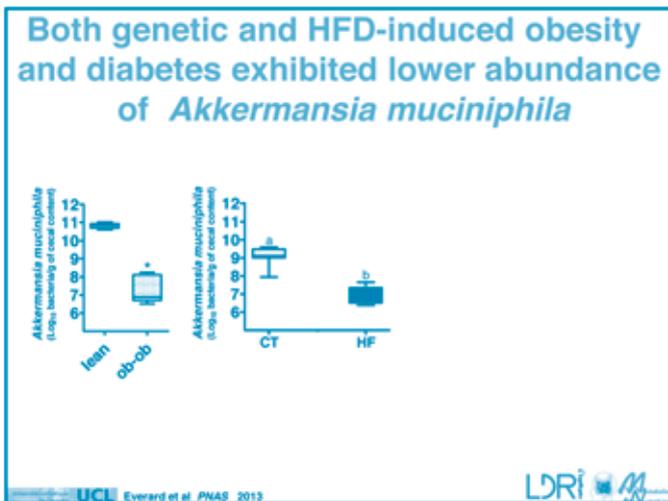
**Akkermansia muciniphila**

- 1 μm Derrien et al. 2004 Int. J. Syst. Evol. Microbiol

**A. muciniphila** – Abundantly Present Along the GIT  
Feces 3-5 %

escaped earlier detection because of small size – only EUB-338 III

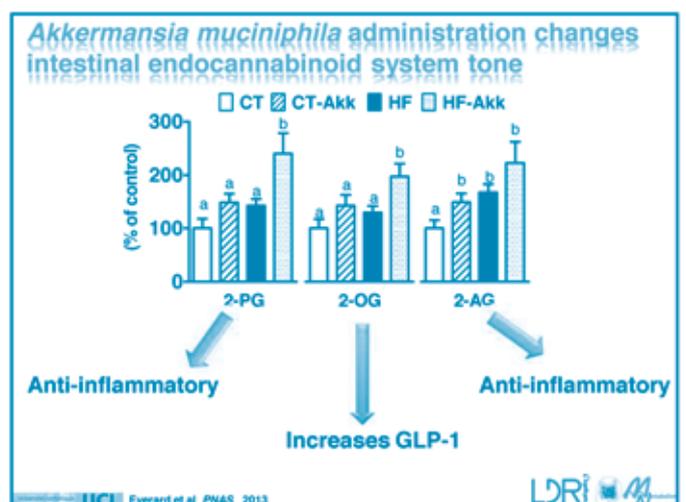
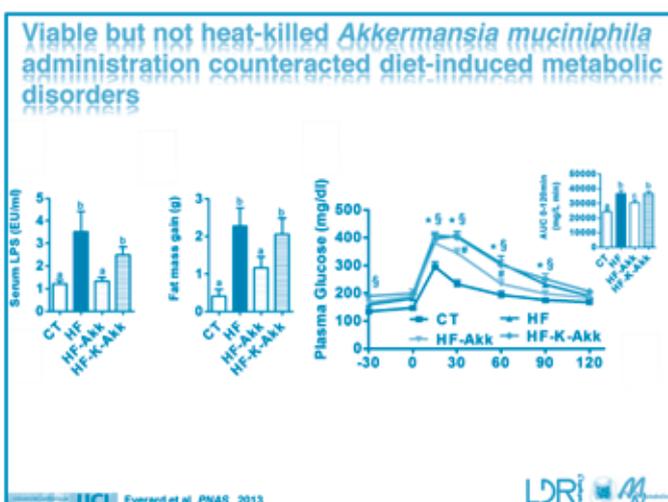
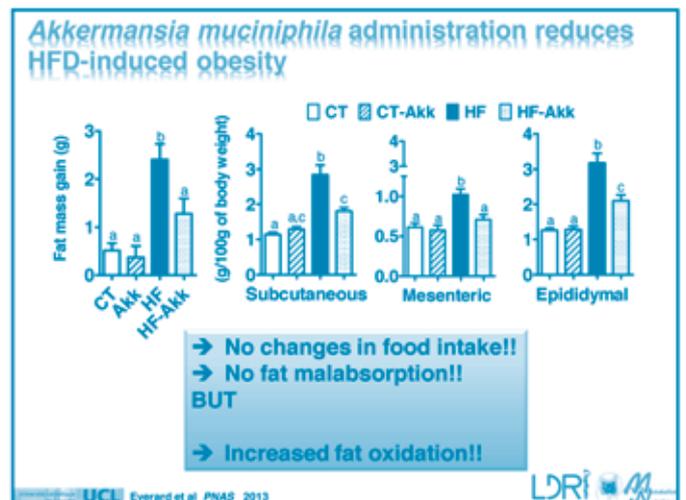
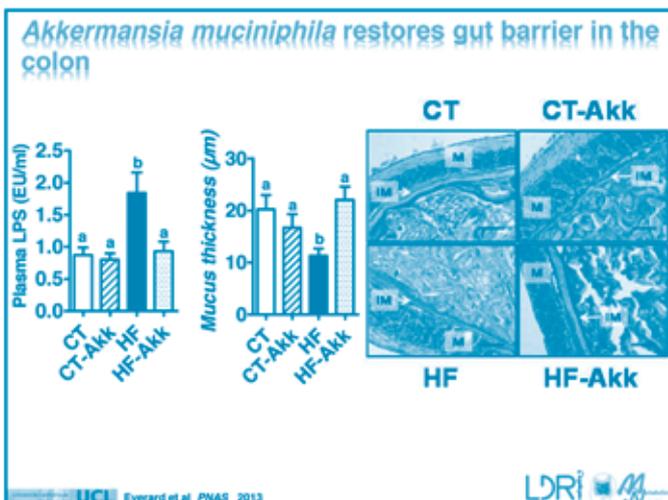
UCL LDRi



# Next STEP????

*Akkermansia muciniphila* administration in HFD-induced obese mice

**UCL** **LDRi**



## Akkermansia, obesity and type 2 diabetes

nature

PNAS

### In Humans? Link between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity

Amundsen E, Li H, ...

UCI

## Gut microbiota and type 2 diabetic patients

ARTICLE 2012

### A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes

LETTER 2013

### Myth or reality? Metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control

UCI

## Gut microbiota and type 2 diabetic patients

August 2013

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS ONE

### Human Gut Microbiota Changes Reveal the Progression of Glucose Intolerance

Xinying Zhang<sup>1</sup>, Dongqian Shen<sup>2</sup>, Zhwei Fang<sup>2</sup>, Zhuoye Jia<sup>2</sup>, Xinmin Qiu<sup>2</sup>, Chunfang Zhang<sup>2</sup>, Yingli Chen<sup>1</sup>, Linong Ji<sup>1\*</sup>

\* A. muciniphila and F. prausnitzii in pre-diabetic and type 2 diabetic patients

UCI

## Gut microbiota and metabolic markers

August 2013

ARTICLE

### Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers

UCI

## Functional and phylogenetic shifts in the LGC microbiome.

2013

in a population sample of 123 non-obese and 169 obese Danish individuals

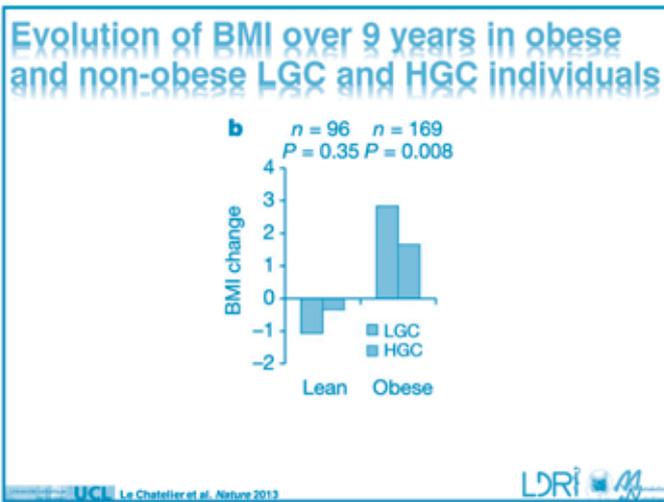
UCI

## Functional and phylogenetic shifts in the LGC microbiome.

2013

|  | LGC              | HGC              | P      | LGC versus HGC | P       | Gene count    |
|--|------------------|------------------|--------|----------------|---------|---------------|
| Age (years)                              | 68 (23-85)       | 204 (13/111)     | 0.86   | 0.89           | 0.81    | 277 (133/144) |
| Age (years)                              | 55 (20-82)       | 57 (50-61)       | 0.039  | 0.039          | 0.11    | 0.84          |
| Weight (kg)                              | 95 (75-103)      | 86 (71-102)      | 0.019  | 0.037          | 0.12    | 0.18          |
| White body fat (%)                       | 37 (29-42)       | 31 (25-39)       | 0.009  | 0.022          | 0.024   | 0.014         |
| SHBG (nmol L <sup>-1</sup> )             | 50 (39-81)       | 44 (29-68)       | 0.009  | 0.023          | 0.002   | 0.018         |
| HOMA-IR                                  | 1.9 (1.2-3.5)    | 1.6 (0.9-2.8)    | 0.012  | 0.027          | 0.009   | 0.018         |
| Phagocytosis (mmol L <sup>-1</sup> )     | 1.32 (0.87-1.76) | 1.15 (0.80-1.37) | 0.004  | 0.013          | 0.0013  | 0.0062        |
| Free fatty acids (mmol L <sup>-1</sup> ) | 0.55 (0.39-0.70) | 0.48 (0.33-0.60) | 0.014  | 0.029          | 0.0042  | 0.0062        |
| P-ALT (U L <sup>-1</sup> )               | 20 (14-30)       | 19 (11-26)       | 0.22   | 0.31           | 0.029   | 0.06          |
| Crystallin (g L <sup>-1</sup> )          | 17.0 (8.3-32.6)  | 8.3 (3.4-28.4)   | 0.004  | 0.019          | 0.00068 | 0.0062        |
| Crystallin (g L <sup>-1</sup> )          | 28 (18-38)       | 28 (18-38)       | 0.89   | 0.89           | 0.89    | 0.89          |
| Bifidobacteria (10 <sup>11</sup> )       | 5.4 (2.3-7.8)    | 5.4 (4.8-6.9)    | 0.001  | 0.014          | 0.0026  | 0.014         |
| Bifidobacteria (CFU)                     | 2.1 (1.6-3.2)    | 1.8 (1.5-3.1)    | 0.0002 | 0.012          | 0.0017  | 0.015         |
| Proteobacteria (10 <sup>11</sup> )       | 2.3 (1.1-5.7)    | 1.4 (0.6-2.7)    | 0.0008 | 0.012          | 0.0038  | 0.015         |

UCI



### « Take home messages »

- ✓ Gut microbiota contribute to :
  - 1° energy homeostasis
  - 2° bacterial compounds contribute to low-grade inflammation
  - 3° gut permeability in obesity and type 2 diabetes
  - 4° Prebiotics are powerful tool to discover novel targets?
  - 5° *Akkermansia muciniphila* is a novel key player

➔ More studies are needed

Thanks

Dr. S. Selman, Dr. E. Dewulf, Dr. A. Neyrick, Dr. S. Melmon, Dr. Duparc

C. Druart, Dr. B. Pachikian, A. Everard, B. El Sadi

Dr. Alligier, Dr. M. Salazar, Dr. L. Bindels, E. Cnaty, L. Goossens

H. Danthone, A. Bever

Prof N. Delzenne

Wageningen UR  
**Prof W. de Vos**  
**Dr M. Derrien**  
**Dr. C. Belzer**

Gothenburg University, Sweden  
 Prof F. Backhed

U Reading, UK  
 Prof G. Gibson  
 Dr K. Tuohy and Dr F. Fava

European Research Council  
 Established by the European Commission

INSERM URSB, France  
 Prof C. Khauaf  
 Prof R. Barcelin  
 Prof F. Valet

Prof D. Lambert  
 Prof G. Muccioli

Prof Y. Guet

LA LIGNE DE CHIMIE

Université de Genève,  
 Hôpitaux universitaires  
 Prof J. Schrenzel  
 Prof P. François  
 Prof V. Lazarevic

### The future is inside!

# Metabolism & Nutrition

## In gut we trust ©

Follow on @MicrObesity

# INFLAMMATION AND CANCER CACHEXIA

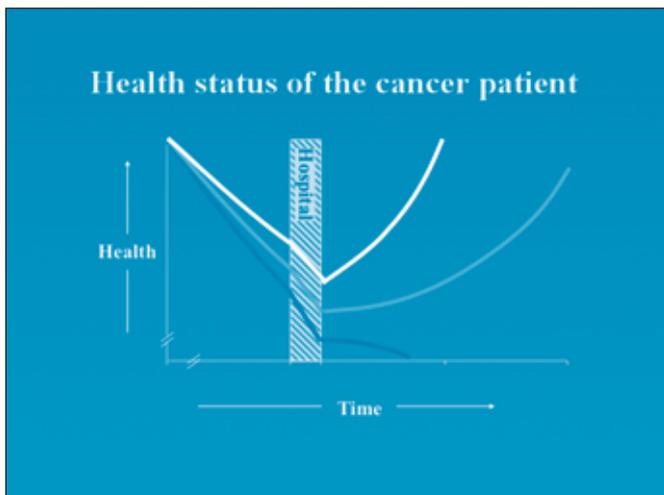
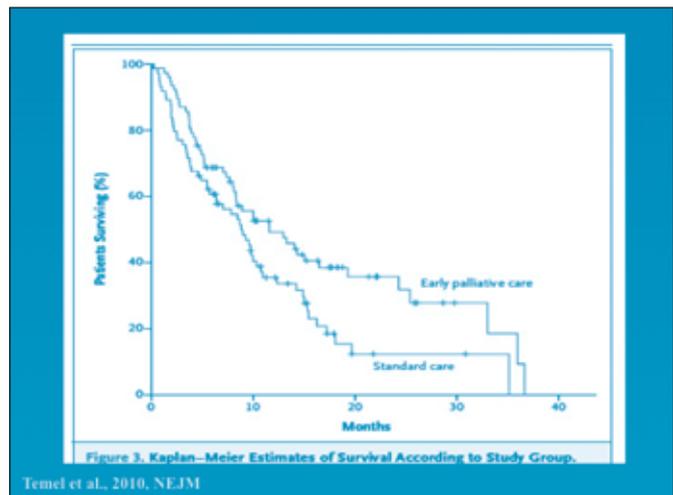
**Professor D. C. McMillan,**

Academic Unit of Surgery, School of Medicine-University of Glasgow, Royal Infirmary, Glasgow, UK



## Inflammation and cancer cachexia

Professor Donald C McMillan,  
Academic Unit of Surgery,  
School of Medicine-University of Glasgow,  
Royal Infirmary, Glasgow, UK.



The lack of emphasis on symptom studies is disproportionate to their importance to patients and their families. Research in this area is not given a high priority. For example, the number of abstracts on all aspects of cancer nutrition totaled 15 out of 4,917 papers and posters presented at the 2005 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO); in contrast, there were 106 presentations on gemcitabine (Gemzar) alone. No progress on this front was evident at the 2006 ASCO meeting, when the score for nutrition was 10, gemcitabine 86.

MacDonald, J Support Oncol, 2007

### Predicting outcome in the cancer patient

**Importance of allocation of treatment**

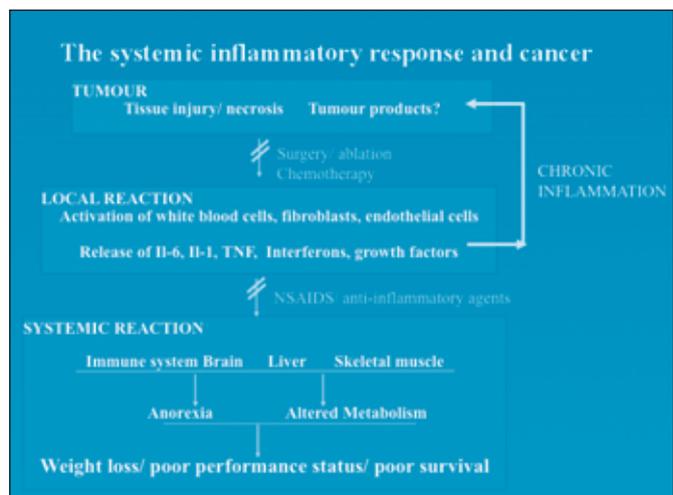
- Enables the planning of treatment and follow up
- Surgery
- Radiotherapy
- Neo-adjuvant/Adjuvant chemotherapy
- Palliative care

**Tumour related factors**

- Tumour, Nodes, Metastasis (TNM)- Pierre Denoix (1952) grade, vascular invasion, resection margin and many more

**Host related factors**

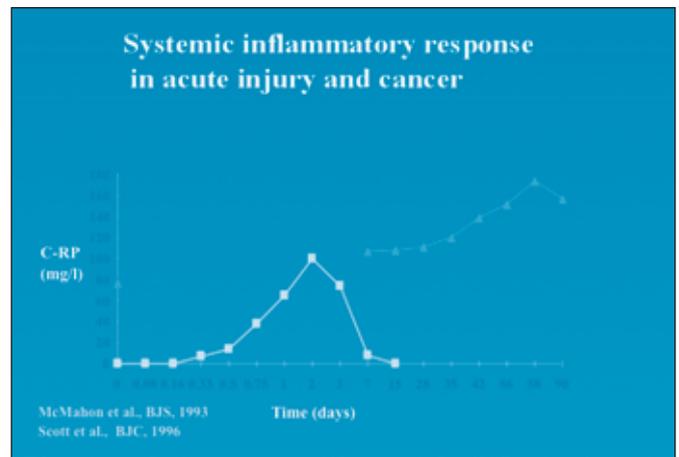
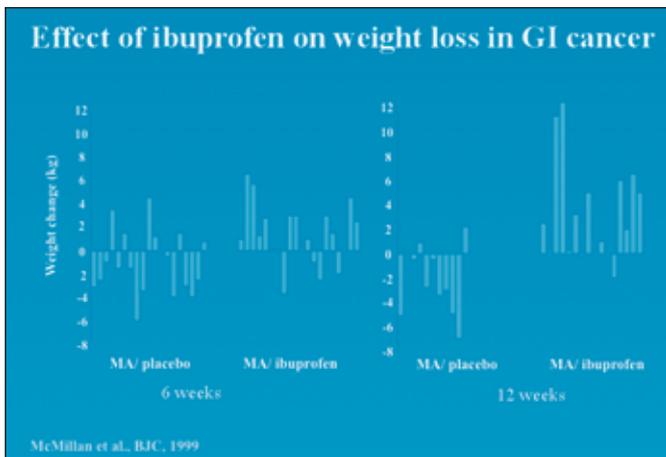
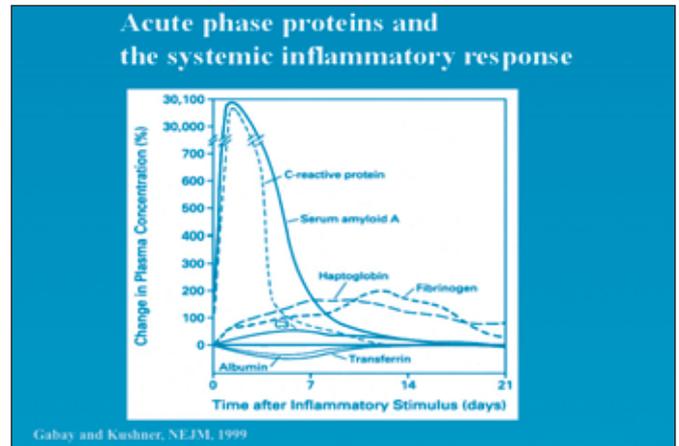
- Weight loss, performance status, systemic inflammation



### EFFECT OF ANTI-INFLAMMATORY TREATMENT IN PATIENTS WITH METASTATIC CANCER

|                  | Placebo (n=45) | Prednisolone (n=45) | Indomethacin (n=45) | ANOVA p-value |
|------------------|----------------|---------------------|---------------------|---------------|
| Appetite         | NM             | NM                  | NM                  |               |
| C-RP (mg/l)      | 54             | 48                  | 49                  | NS            |
| KPS              | 66             | 73                  | 75                  | 0.03          |
| Body weight (kg) | 64.6           | 69.7                | 62.5                | 0.003         |
| Survival (days)  | 274            | 325                 | 530                 | 0.07          |

Lundholm et al., Cancer Res, 1994



"I often say that when you can measure what you are speaking about, and express it in numbers, you know something about it; but when you cannot measure it, when you cannot express it in numbers, your knowledge is of a meagre and unsatisfactory kind"

Lord Kelvin (1824-1907)

### Systemic inflammatory response, weight loss, fatigue, performance status and survival in NSCLC

|                                  | C-rp ≤ 10 mg/l (n=24)<br>Median <10 mg/l | C-rp 11 - 100 mg/l (n=61)<br>Median 41 mg/l | C-rp >100 mg/l (n=21)<br>Median 158 mg/l | Anova P-value |
|----------------------------------|--|---|--|---------------|
| Sex (male:female)                | 11:13                                    | 39:22                                       | 12:9                                     | 0.313         |
| Age (years)                      | 67 (49 - 78)                             | 69 (51 - 87)                                | 70 (43 - 81)                             | 0.955         |
| Stage (III:IV)                   | 20:4                                     | 46:15                                       | 12:9                                     | 0.123         |
| Type (S:A:O)                     | 10:8:6                                   | 23:11:27                                    | 4:1:16                                   | 0.014         |
| Weight-loss (≥5% >5%)            | 19:4                                     | 34:27                                       | 7:14                                     | 0.004         |
| Haemoglobin (g/l)                | 14.0 (10.4 - 16.9)                       | 12.1 (9.6 - 16.7)                           | 11.0 (8.9 - 15.2)                        | <0.001        |
| Albumin (g/l)                    | 42 (31 - 48)                             | 39 (24 - 49)                                | 34 (28 - 43)                             | <0.001        |
| Karnofsky performance status     | 80 - 90:60 - 70:≥50                      | 70%:26%:4%                                  | 41%:50%:9%                               | 0.060         |
| EORTC QLQ-C30                    |  |   |  |               |
| Fatigue                          | 38.9                                     | 55.6  | 66.7                                     | 0.011         |
| Pain                             | 16.7                                     | 25.0  | 58.3                                     | 0.089         |
| Survival from diagnosis (months) | 11.0 (1.2 - 34.2)                        | 4.3 (0.7 - 38.5)                            | 3.0 (0.3 - 14.4)                         | <0.001        |

Scott et al., BJC, 2002

### Pathophysiological changes of the systemic inflammatory response

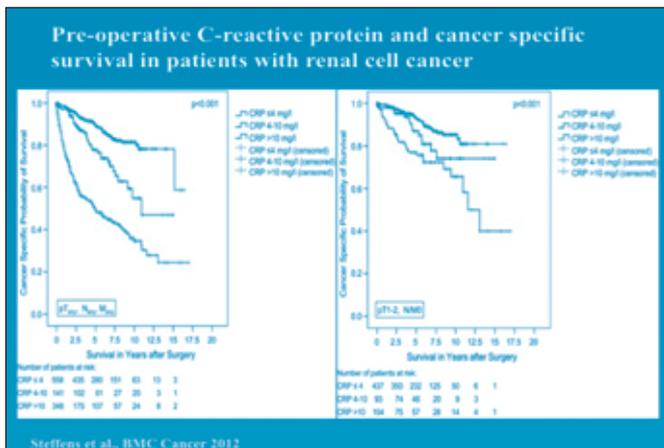
- Neuroendocrine changes**
  - Fever, somnolence and anorexia
  - Increased adrenal secretion of cortisol and catecholamines
- Haematopoietic changes**
  - Anaemia
  - Leucocytosis
  - Thrombocytosis
- Metabolic changes**
  - Loss of muscle and negative nitrogen balance
  - Increased Lipolysis
  - Cachexia
- Hepatic changes**
  - Increased blood flow
  - Increased acute phase protein production

Gabay and Kushner, NEJM, 1999

### Systemic inflammatory response, as evidenced by CRP, predicts survival in renal cell cancer

| Author                 | Year | Design        | Intervention            | CRP and CRP change | CRP predictive of survival  |
|------------------------|------|---------------|-------------------------|--------------------|---|
| Mitsumori et al. [1]   | 1991 | Retrospective | Transurethral resection | CRP > 10 mg/L      | CRP level > 10 mg/L was significantly associated with poor survival |
| Larkin et al. [2]      | 1992 | Retrospective | Transurethral resection | CRP > 10 mg/L      | CRP level > 10 mg/L was significantly associated with poor survival |
| Arborelius et al. [3]  | 1993 | Retrospective | Transurethral resection | CRP > 10 mg/L      | CRP level > 10 mg/L was significantly associated with poor survival |
| Karnofsky et al. [4]   | 1993 | Retrospective | Transurethral resection | CRP > 10 mg/L      | CRP level > 10 mg/L was significantly associated with poor survival |
| Arborelius et al. [5]  | 1993 | Retrospective | Transurethral resection | CRP > 10 mg/L      | CRP level > 10 mg/L was significantly associated with poor survival |
| Arborelius et al. [6]  | 1993 | Retrospective | Transurethral resection | CRP > 10 mg/L      | CRP level > 10 mg/L was significantly associated with poor survival |
| Arborelius et al. [7]  | 1993 | Retrospective | Transurethral resection | CRP > 10 mg/L      | CRP level > 10 mg/L was significantly associated with poor survival |
| Arborelius et al. [8]  | 1993 | Retrospective | Transurethral resection | CRP > 10 mg/L      | CRP level > 10 mg/L was significantly associated with poor survival |
| Arborelius et al. [9]  | 1993 | Retrospective | Transurethral resection | CRP > 10 mg/L      | CRP level > 10 mg/L was significantly associated with poor survival |
| Arborelius et al. [10] | 1993 | Retrospective | Transurethral resection | CRP > 10 mg/L      | CRP level > 10 mg/L was significantly associated with poor survival |
| Arborelius et al. [11] | 1993 | Retrospective | Transurethral resection | CRP > 10 mg/L      | CRP level > 10 mg/L was significantly associated with poor survival |
| Arborelius et al. [12] | 1993 | Retrospective | Transurethral resection | CRP > 10 mg/L      | CRP level > 10 mg/L was significantly associated with poor survival |
| Arborelius et al. [13] | 1993 | Retrospective | Transurethral resection | CRP > 10 mg/L      | CRP level > 10 mg/L was significantly associated with poor survival |
| Arborelius et al. [14] | 1993 | Retrospective | Transurethral resection | CRP > 10 mg/L      | CRP level > 10 mg/L was significantly associated with poor survival |
| Arborelius et al. [15] | 1993 | Retrospective | Transurethral resection | CRP > 10 mg/L      | CRP level > 10 mg/L was significantly associated with poor survival |
| Arborelius et al. [16] | 1993 | Retrospective | Transurethral resection | CRP > 10 mg/L      | CRP level > 10 mg/L was significantly associated with poor survival |
| Arborelius et al. [17] | 1993 | Retrospective | Transurethral resection | CRP > 10 mg/L      | CRP level > 10 mg/L was significantly associated with poor survival |
| Arborelius et al. [18] | 1993 | Retrospective | Transurethral resection | CRP > 10 mg/L      | CRP level > 10 mg/L was significantly associated with poor survival |
| Arborelius et al. [19] | 1993 | Retrospective | Transurethral resection | CRP > 10 mg/L      | CRP level > 10 mg/L was significantly associated with poor survival |
| Arborelius et al. [20] | 1993 | Retrospective | Transurethral resection | CRP > 10 mg/L      | CRP level > 10 mg/L was significantly associated with poor survival |

Saito and Kihara et al., IJU, 2012



### Systemic inflammation-based prognostic scores

| The modified Glasgow Prognostic Score                                  | Score |
|--|-------|
| C-reactive protein < 10 mg/l and albumin > 35 g/l                      | 0     |
| C-reactive protein < 10 mg/l and albumin < 35 g/l                      | 0     |
| C-reactive protein > 10 mg/l   | 1     |
| C-reactive protein > 10 mg/l and albumin < 35 g/l                      | 2     |
| <b>Neutrophil Lymphocyte Ratio</b>                                     |       |
| Neutrophil count:lymphocyte count < 5:1                                | 0     |
| Neutrophil count:lymphocyte count $\geq$ 5:1                           | 1     |
| <b>Platelet Lymphocyte Ratio</b>                                       |       |
| Platelet count:lymphocyte count < 150:1                                | 0     |
| Platelet count:lymphocyte count 150-300:1                              | 1     |
| Platelet count:lymphocyte count > 300:1                                | 2     |
| <b>Prognostic Index</b>  |       |
| C-reactive protein < 10 mg/l and white cell count < $11 \times 10^9/l$ | 0     |
| C-reactive protein < 10 mg/l and white cell count $> 11 \times 10^9/l$ | 1     |
| C-reactive protein > 10 mg/l and white cell count < $11 \times 10^9/l$ | 1     |
| C-reactive protein > 10 mg/l and white cell count $> 11 \times 10^9/l$ | 2     |
| <b>Prognostic Nutritional Index</b>                                    |       |
| Albumin (g/L) + 5 $\times$ total lymphocyte count $> 10^9/l \geq 45$   | 0     |
| Albumin (g/L) + 5 $\times$ total lymphocyte count $> 10^9/l < 45$      | 1     |

Proctor et al. EJC, 2011

“These findings allow us to conclude that CRP might serve as a useful biomarker for urological cancers and that it satisfies the 2001 NIH criteria. CRP is already measured objectively and affordably in clinical practice worldwide. CRP can be used as an indicator of disease outcome and to monitor the disease course.

A better understanding of the association between the presence of a systemic inflammatory response and cancer progression might provide insights into novel cancer therapeutics.

Anti-inflammatory therapeutics that target the tumour microenvironment might also be considered in the future.”

Saito and Kihara et al., IJU 2012

### Clinical utility of Glasgow Prognostic Score

The GPS/ mGPS had independent prognostic value in cancer patients

- (a)unselected cohorts (4 studies, > 19,400 patients)
- (b)operable disease (27 studies, >6,300 patients)
- (c)chemo/ radiotherapy (11 studies, > 1500 patients)
- (d)inoperable disease (9 studies, >1,300 patients).

Association studies (13 studies, >1,800 patients) pointed to an increased GPS/ mGPS being associated with increased weight loss, poor performance status, increased comorbidity, increased pro-inflammatory and angiogenic cytokines and complications on treatment.

McMillan, Cancer Treat Rev, 2012

### Role of the systemic inflammatory response in predicting survival in patients with operable cancer

“Approximately 80 studies have evaluated the role of the systemic inflammatory response using biochemical or hematological markers, such as elevated C-reactive protein levels, hypoalbuminemia or increased white cell, neutrophil and platelet counts. Combinations of such factors have been used to derive simple inflammation-based prognostic scores, such as the Glasgow Prognostic Score, the neutrophil:lymphocyte ratio and the platelet:lymphocyte ratio.”

Roxburgh and McMillan, Future Oncology, 2010

### Clinical utility of neutrophil/ lymphocyte ratio

The prognostic value of neutrophil/ lymphocyte ratio was examined in cancer patients

- (a)unselected cohorts (2 studies, > 9,000 patients)
- (b)operable disease (34 studies, >12,000 patients)
- (c)chemo/ radiotherapy (18 studies, > 3,000 patients)
- (d)inoperable disease (6 studies, >1,200 patients).

Approximately 50% (29/ 60) of studies used the standard threshold  $>5$

Approximately 78% (47/ 60) of studies reported prognostic value

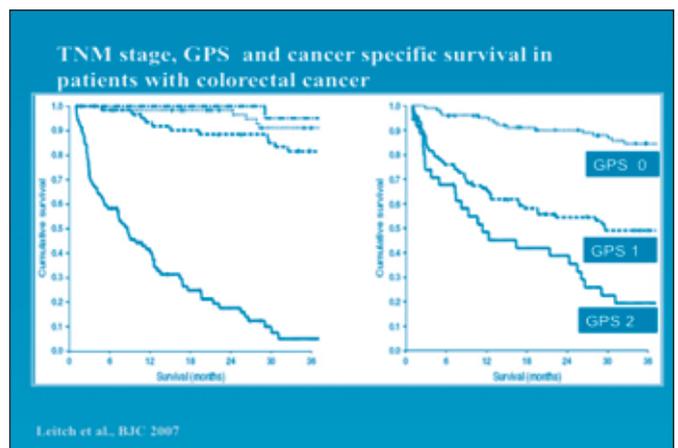
Comparative studies suggest that NLR inferior to mGPS

Guthrie et al, Crit Rev Oncol Hematol 2013

### Systemic inflammation-based prognostic scores in NSCLC

| Combinations compared | n  | CRP (mg/l) | Stage     | ECOG* | Albumin (g/l) | Cumulative scores | Survival (months) | HR         | 95% CI | P          |
|-----------------------|----|------------|-----------|-------|---------------|-------------------|-------------------|------------|--------|------------|
|                       |    |            |           |       |               |                   | Median            |            |        |            |
| CRP and stage         | 14 | $\leq 10$  | II        | 0-1   | $\geq 35$     | 0                 | 18.2              | 14.5, 21.9 |        |            |
|                       | 15 | $\leq 10$  | IV        | 0-1   | $\geq 35$     | 1                 | 10.4              | 7.9, 12.8  |        |            |
|                       | 43 | $> 10$     | II        | 0-1   | $\geq 35$     | 1                 | 8.9               | 5.5, 12.3  | 1.73   | 1.23, 2.33 |
|                       | 89 | $> 10$     | IV        | 0-1   | $\geq 35$     | 2                 | 6.1               | 3.4, 8.7   |        | $< 0.001$  |
| CRP and ECOG*         | 23 | $\leq 10$  | ECOG* 0   | 0     | $\geq 35$     | 0                 | 17.9              | 15.5, 20.3 |        |            |
|                       | 6  | $\leq 10$  | ECOG* 1   | 1     | $\geq 35$     | 1                 | 9.0               | 4.3, 13.6  | 1.79   | 1.37, 2.35 |
|                       | 88 | $> 10$     | ECOG* 0-1 | 0-1   | $\geq 35$     | 1                 | 4.2               | 2.2, 8.2   |        | $< 0.001$  |
|                       | 64 | $> 10$     | ECOG* 2   | 2     | $\geq 35$     | 2                 | 3.9               | 0.8, 7.1   |        | $< 0.001$  |
| CRP and albumin       | 27 | $\leq 10$  | $\geq 35$ | 0     | $\geq 35$     | 0                 | 17.0              | 11.4, 22.6 |        |            |
|                       | 2  | $\leq 10$  | $< 35$    | 1     | $\geq 35$     | 1                 | 8.9               | 6.3, 11.4  | 2.00   | 1.47, 2.70 |
|                       | 99 | $> 10$     | $\geq 35$ | 1     | $\geq 35$     | 1                 | 3.9               | 0.8, 7.1   |        | $< 0.001$  |
|                       | 33 | $> 10$     | $< 35$    | 2     | $\geq 35$     | 2                 | 3.9               | 0.8, 7.1   |        | $< 0.001$  |
| Stage and ECOG*       | 40 | II         | 0-1       | 0     | $\geq 35$     | 0                 | 16.1              | 9.5, 22.6  |        |            |
|                       | 17 | II         | 2-4       | 1     | $\geq 35$     | 1                 | 9.7               | 3.5, 15.8  |        |            |
|                       | 51 | IV         | 0-1       | 1     | $\geq 35$     | 1                 | 10.4              | 5.8, 14.9  | 1.73   | 1.33, 2.24 |
|                       | 53 | IV         | 2-4       | 2     | $\geq 35$     | 2                 | 3.6               | 1.7, 5.6   |        | $< 0.001$  |

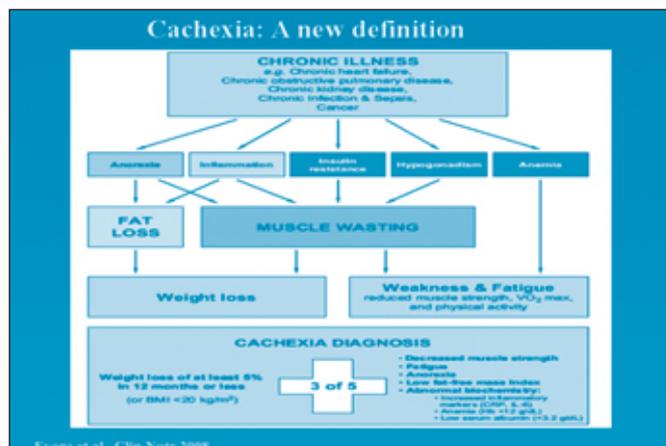
Forrest et al., BJC, 2003



### Tumour type and the GPS

| Tumour Site        | Total N | mGPS n (%) |          |          | p value* |
|--------------------|---------|------------|----------|----------|----------|
|                    |         | 0          | 1        | 2        |          |
| Breast             | 1199    | 950 (79)   | 207 (17) | 42 (4)   |          |
| Dermatological     | 1126    | 693 (62)   | 310 (27) | 123 (11) | <0.001   |
| Bladder            | 296     | 174 (59)   | 76 (26)  | 46 (15)  | <0.001   |
| Endocrinological   | 145     | 84 (58)    | 41 (28)  | 20 (14)  | <0.001   |
| Gynaecological     | 197     | 108 (55)   | 60 (30)  | 29 (15)  | <0.001   |
| Prostate           | 267     | 145 (54)   | 91 (34)  | 31 (12)  | <0.001   |
| Musculoskeletal    | 78      | 41 (53)    | 15 (19)  | 22 (28)  | <0.001   |
| Gastroesophageal   | 503     | 249 (50)   | 162 (32) | 92 (18)  | <0.001   |
| Haematological     | 499     | 245 (49)   | 157 (32) | 97 (19)  | <0.001   |
| Renal              | 294     | 132 (45)   | 105 (36) | 57 (19)  | <0.001   |
| Colorectal         | 784     | 342 (44)   | 250 (32) | 192 (24) | <0.001   |
| Head and neck      | 156     | 67 (43)    | 58 (37)  | 31 (20)  | <0.001   |
| Pancreaticobiliary | 321     | 122 (38)   | 101 (31) | 98 (31)  | <0.001   |
| Pulmonary          | 820     | 260 (32)   | 387 (47) | 173 (21) | <0.001   |

Proctor et al., BJC 2010



### Conclusions

The systemic inflammatory response is independently associated with progressive nutritional and functional decline in patients with cancer

Prognostic value of GPS is particularly robust in lung, gastrointestinal and renal cancers

These results support the inclusion of the GPS or other marker of the systemic inflammatory response in the routine pre-treatment assessment of patients with cancer

“Serum CRP was agreed to be an important biomarker, but it was recognised that cachexia can be present in the absence of systemic inflammation.”

Fearnon et al., Lancet Oncology, 2011

EDITORIAL

# BJC

British Journal of Cancer (2013) 109, 529 | doi: 10.1038/bjc.2013.418

## Cancer and systemic inflammation: stage the tumour and stage the host

D C McMillan<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Medical School/University of Glasgow, Academic Unit of Surgery, Royal Infirmary, Glasgow G31 2ER, UK

“The seminal observation by McMillan and colleagues that the presence of a dysregulated state as evidenced by a high CRP connotes a dire prognosis has been generally ignored to date and not used to stratify patients in oncology clinical trials.

Particularly in the more aggressive tumour types (e.g. pancreas and lung), the future of patients with elevated mGPS scores is so grim that they should be given precachexia status and offered multimodal therapy which may delay the onset of cachexia and/or death.”

MacDonald, Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2012

### Definition of cachexia

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| Unintentional weight loss   | ≥5%  |
| BMI                         | <20 in those aged <65years<br><22 in those aged ≥65years |
| Albumin                     | <35g/l   |
| Low fat-free mass           | lowest 10%   |
| Evidence of cytokine excess | eg. elevated C-reactive protein                          |

Marley et al., Am J Clin Nutr, 2006

|                           |                            |
|---------------------------|----------------------------|
| Unintentional weight loss | ≥10%                       |
| Food intake               | <1500kcal/day              |
| Systemic inflammation     | C-reactive protein >10mg/l |

Fearnon et al., Am J Clin Nutr, 2006

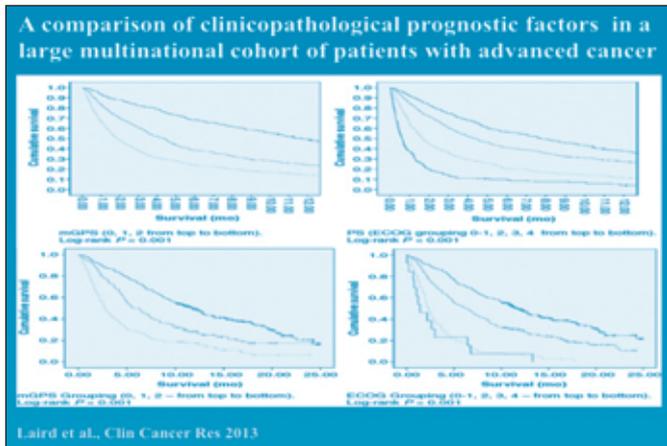
### The relationship between clinicopathological factors and survival in patients with advanced cancer

|   | Test sample             |      |             |                           |      |             | Validation sample       |             |      |                           |        |  |
|---|-------------------------|------|-------------|---------------------------|------|-------------|-------------------------|-------------|------|---------------------------|--------|--|
|   | Univariate <sup>a</sup> |      |             | Multivariate <sup>b</sup> |      |             | Univariate <sup>a</sup> |             |      | Multivariate <sup>b</sup> |        |  |
|   | Patients #              | HR   | 95% CI      | P                         | HR   | 95% CI      | P                       | Patients #  | HR   | 95% CI                    | P      |  |
| Age (0.05/0.74)†                                | 1,014/509/302           | 1.13 | (1.05-1.21) | 0.001                     |      |             |                         | 965/146/115 | 1.01 | (0.98-1.14)               | 0.987  |  |
| Sex (male/female)                               | 821/894                 | 0.92 | (0.87-0.98) | 0.010                     | 1.03 | (1.01-1.06) | 0.002                   | 831/1094    | 0.91 | (0.75-1.14)               | 0.417  |  |
| Performance (ECOG/WHO)                          |                         |      |             |                           |      |             |                         |             |      |                           |        |  |
| Cognitive function                              | 1,526                   | 0.98 | (0.90-0.98) | <0.001                    |      |             |                         | 631         | 0.99 | (0.96-1.02)               | 0.067  |  |
| Dyspnoea  | 1,526                   | 1.04 | (1.02-1.06) | <0.001                    |      |             |                         | 631         | 1.01 | (0.99-1.04)               | 0.585  |  |
| Appetite loss                                   | 1,521                   | 1.02 | (1.01-1.04) | 0.002                     |      |             |                         | 631         | 1.00 | (0.98-1.04)               | 0.936  |  |
| Quality of life                                 | 1,523                   | 0.90 | (0.87-0.91) | <0.001                    |      |             |                         | 631         | 0.99 | (0.96-1.02)               | 0.043  |  |
| Physical functioning                            | 1,525                   | 0.89 | (0.87-0.91) | <0.001                    |      |             |                         | 631         | 1.00 | (0.98-1.02)               | 0.005  |  |
| Role functioning                                | 1,525                   | 0.93 | (0.91-0.95) | <0.001                    |      |             |                         | 631         | 1.00 | (0.98-1.02)               | 0.443  |  |
| Emotional functioning                           | 1,525                   | 0.98 | (0.96-1.01) | 0.157                     |      |             |                         | 631         | 1.06 | (1.00-1.12)               | 0.042  |  |
| Social functioning                              | 1,524                   | 0.99 | (0.97-1.01) | 0.236                     |      |             |                         | 631         | 1.01 | (1.01-1.02)               | 0.812  |  |
| Fatigue   | 1,521                   | 1.05 | (1.03-1.07) | <0.001                    |      |             |                         | 631         | 1.00 | (0.98-1.04)               | 0.533  |  |
| Nausea and vomiting                             | 1,527                   | 1.01 | (0.99-1.02) | 0.237                     |      |             |                         | 631         | 1.04 | (1.00-1.08)               | 0.118  |  |
| Pain  | 1,526                   | 1.01 | (0.99-1.02) | 0.214                     |      |             |                         | 631         | 1.05 | (1.01-1.09)               | 0.012  |  |
| Insomnia  | 1,520                   | 0.99 | (0.96-1.01) | 0.452                     |      |             |                         | 631         | 1.00 | (0.98-1.02)               | 0.267  |  |
| Constipation                                    | 1,524                   | 1.00 | (0.98-1.01) | 0.654                     |      |             |                         | 631         | 1.00 | (0.98-1.02)               | 0.636  |  |
| Diarrhoea                                       | 1,521                   | 0.99 | (0.97-1.01) | 0.372                     |      |             |                         | 631         | 1.00 | (0.98-1.02)               | 0.696  |  |
| HR (95% CI) <sup>b</sup>                        | 376/1422                | 0.84 | (0.74-0.95) | 0.007                     |      |             |                         | 1045/27     | 0.73 | (0.57-0.94)               | 0.015  |  |
| Performance status (ECOG grouping) <sup>c</sup> |                         |      |             |                           |      |             |                         |             |      |                           |        |  |
| PI (ECOG 2)                                     | 713                     | 1.21 | (1.05-1.40) | 0.007                     |      |             |                         | 282         | 1.58 | (1.27-1.97)               | <0.001 |  |
| PI (ECOG 3)                                     | 949                     | 1.88 | (1.71-2.26) | <0.001                    | 1.76 | (1.30-2.05) | <0.001                  | 82          | 2.74 | (2.78-6.02)               | <0.001 |  |
| PI (ECOG 4)                                     | 179                     | 3.61 | (2.97-4.38) | <0.001                    | 2.77 | (2.17-3.52) | <0.001                  | 13          | 3.75 | (2.08-6.81)               | <0.001 |  |
| mGPS <sup>d</sup>                               |                         |      |             |                           |      |             |                         |             |      |                           |        |  |
| 0 (mGPS 1)                                      | 564                     | 1.58 | (1.30-1.94) | <0.001                    | 1.62 | (1.35-1.92) | <0.001                  | 168         | 1.76 | (1.28-2.22)               | <0.001 |  |
| 1 (mGPS 2)                                      | 1,804                   | 2.01 | (1.71-2.35) | <0.001                    | 2.06 | (1.75-2.44) | <0.001                  | 177         | 2.41 | (1.90-3.05)               | <0.001 |  |

HR=Hazard Ratio; CI=Confidence Interval; PI=Performance Index; mGPS=modified Glasgow Prognostic Score

HR (95% CI) scores available on approximately 1,500 patients in test sample.

Laird et al., Clin Cancer Res 2013



### The Glasgow Prognostic Score: an objective framework for the assessment and treatment of cancer cachexia

| Score                        | Measurements                                      | Framework                                  | Intervention   |
|------------------------------|---|--|--|
| GPS-0<br>No Cachexia         | Albumin (>35 g/l)<br>C-reactive protein (<10mg/l) | Weight loss uncommon - no metabolic upset. | If weight loss then dietary intervention.  |
| GPS-0<br>Undernourished      | Albumin (>35 g/l)<br>C-reactive protein (<10mg/l) | Weight loss common - no metabolic upset.   | If weight loss then dietary intervention.  |
| GPS-1<br>Pre cachexia        | Albumin (>35 g/l)<br>C-reactive protein (>10mg/l) | Weight loss uncommon - metabolic upset.    | If weight loss then / anti-inflammatory and dietary intervention.                        |
| GPS-2<br>Refractory Cachexia | Albumin (<35 g/l)<br>C-reactive protein (>10mg/l) | Weight loss common - metabolic upset.      | If weight loss then / anti-inflammatory and dietary intervention.<br>?? Palliative Care. |

Douglas and McMillan (Submitted to press)

### The relationship between mGPS and Karnofsky Performance Status and the survival rate at 3 months in patients with advanced cancer

| Performance status (ECOG grouping) | mGPS 0 (n = 277)   | mGPS 1 (n = 544)   | mGPS 2 (n = 1,004) | mGPS 0-2 (n = 1,825) |
|------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------------|
| 0-1 (n = 394)                      | 88 (31% (n = 102)) | 78 (14% (n = 131)) | 63 (6% (n = 151))  | 75 (2%)              |
| 2 (n = 713)                        | 84 (31% (n = 122)) | 66 (12% (n = 243)) | 49 (5% (n = 348))  | 61 (9%)              |
| 3 (n = 549)                        | 65 (27% (n = 49))  | 43 (8% (n = 138))  | 30 (3% (n = 362))  | 36 (6%)              |
| 4 (n = 178)                        | (n = 4)            | 28 (5% (n = 32))   | 10 (1% (n = 143))  | 15 (3%)              |
| 5-4 (n = 1625)                     | 82 (2%)            | 61 (2%)            | 39 (2%)            | 52 (3%)              |

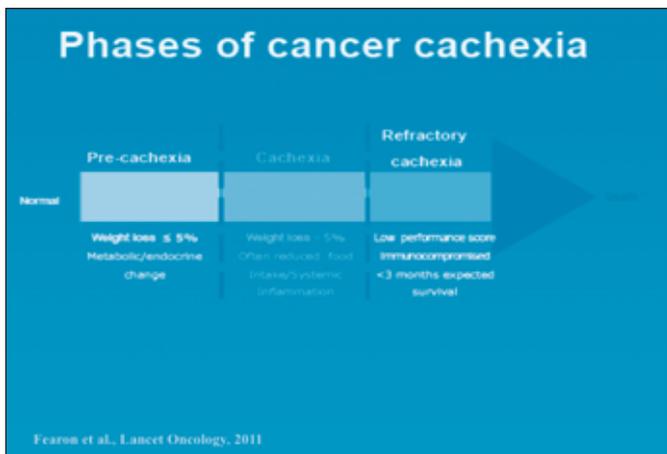
NOTE: Survival rate (SE%) at 3 months, not calculated if n < 10.

| Performance status (ECOG grouping) | mGPS 0 (n = 286)   | mGPS 1 (n = 168)  | mGPS 2 (n = 177) | mGPS 0-2 (n = 631) |
|------------------------------------|--------------------|-------------------|------------------|--------------------|
| 0-1 (n = 273)                      | 93 (33% (n = 151)) | 89 (14% (n = 75)) | 66 (7% (n = 47)) | 88 (2%)            |
| 2 (n = 262)                        | 87 (33% (n = 103)) | 68 (25% (n = 78)) | 52 (8% (n = 80)) | 71 (3%)            |
| 3 (n = 83)                         | 63 (29% (n = 27))  | 58 (14% (n = 12)) | 18 (8% (n = 44)) | 39 (5%)            |
| 4 (n = 13)                         | (n = 5)            | (n = 2)           | (n = 6)          | 23 (12%)           |
| 5-4 (n = 631)                      | 87 (2%)            | 77 (2%)           | 46 (4%)          | 73 (2%)            |

NOTE: Survival rate (SE%) at 3 months, not calculated if n < 10.

Laird et al., Clin Cancer Res 2013

- ### Acknowledgements
- Collaborating workers (publications)
- |                 |                    |                |
|-----------------|--------------------|----------------|
| Paul Horgan     | Colin McArdle      | Dinesh Talwar  |
| Tom Preston     | Ken Fearon         | Naveed Sattar  |
| Mike Wallace    | John Kinsella      | Ruth McKee     |
| Wilson Angerson | Anne-Marie McNicol | Mike Aitchison |
| John Anderson   | Mark Underwood     | Joanne Edwards |
| Julie Doughty   | Chris Wilson       | Clem Imrie     |
| Colin McKay     | Ross Carter        | Robert Stuart  |
| Grant Fullerton | Robert Milroy      | David Dunlop   |
| Stephen Clarke  | Barry Laird        |                |



- ### Acknowledgements
- Research students (chronological order)
- |                   |                     |                     |                   |
|-------------------|---------------------|---------------------|-------------------|
| <b>MSc</b>        | <b>MD</b>           | <b>MD</b>           | <b>PhD</b>        |
| Patricia O'Gorman | Hazel Scott         | Duncan Brown        | John MacQuarrie   |
| Roma Maguire      | Tara Quasim         | Ramsi Al Shaiba     | Afra Al Murri     |
| Lynn Forrest      | Khalid Canna        | Joseph Crozier      | Katerina Vasilaki |
| Ahmad Almushat    | Peter McArdle       | Mustafa Hilmy       | Campbell Roxburgh |
| Sara Ramsey       | Paul Glen           | Andrew Crumley      | Zahra Mohammed    |
| Gavin Lamb        | Sumanta Dutta       | Colin Richards      | Rawia Gashot      |
| Margaret McKernan | Michael Proctor     | Michelle Ramanathan | Fadia Gujam       |
|                   | David Mansouri      | Graeme Guthrie      | Hester Van Wyk    |
|                   | Vishnu Chandrabalan |                     |                   |
- Funding  
Glasgow Royal Infirmary Endowment Funds, Chief Scientist Office, Cancer Research UK

## L'INFIAMMAZIONE IN NUTRIZIONE: DALLA FISIOPATOLOGIA ALLA PRATICA CLINICA

L. Lucchin, A. Tesone

Unità Operativa Complessa di Dietetica e Nutrizione Clinica Comprensorio Sanitario di Bolzano

L'esponenziale aumento delle conoscenze scientifiche, nonché l'indiscutibile attrattività di quelle fisiopatologiche, rende sempre più ardua, in tempi ragionevoli, la traduzione pratica delle conoscenze. Con il presente articolo si vuole privilegiare proprio questo aspetto.

Per infiammazione o flogosi, s'intende un meccanismo di difesa aspecifico innato, finalizzato a contrastare l'azione dannosa di agenti fisici, chimici e/o biologici. L'obiettivo finale è l'eliminazione della causa iniziale di danno cellulare e/o tissutale e l'attivazione del processo riparativo. Spesso si tratta di una risposta adattativa di breve durata, che vede integrarsi molti segnali complessi tra varie tipologie di cellule e organi<sup>1</sup>.

La fase acuta, si caratterizza per una maggiore presenza di polimorfonucleati neutrofili, che giustificano il prevalere della dinamica infiammatoria e vascolare su quella riparativa. A causa della persistenza dell'irritazione, vuoi per incapacità di neutralizzazione, vuoi per le particolari caratteristiche della noxa irritante, s'innescano un processo cronico, in cui a prevalere sono cellule mononucleate come monociti, linfociti, angioblasti, fibroblasti, plasmacellule, tutte prevalentemente deputate ai processi riparativi. Questi ultimi, perdono la consequenzialità allo stimolo flogistico-vascolare, diventandone pressoché contemporanei. La cronicità, che quindi non origina mai come tale, si associa ad acidosi, aumento dello stress ossidativo, ridotto potenziale antiossidante endogeno<sup>2</sup> e risposta essudativa meno pronunciata (ipotesi in corso di verifica). Si assiste, inoltre, ad un aumentato "rinvigorismento" delle cellule infiammatorie, che può portare a proliferazione cellulare locale.

A seconda della tipologia dell'insulto sono localmente generati profili di mediatori dell'infiammazione e di fattori di crescita, morfologicamente differenti. La componente infiltrante dominante nella flogosi cronica è il macrofago, cellula altamente plastica capace di rispondere, con differenti modalità, a cambiamenti minimali del microambiente.

L'attivazione infiammatoria acuta classica (M1) presenta quali stimoli attivanti prototipici, molecole batteriche (es. lipopolisaccaridi-LPS) e citochine infiammatorie (es. IFN- $\gamma$ ). L'attivazione alternativa (M2)

invece, ha come stimoli attivanti citochine anti-infiammatorie (es. IL-4, IL-10 e 13, TGF- $\beta$ ), immunocomplessi e/o glucocorticoidi. L'inizio della flogosi attiva la polarizzazione M1 dei macrofagi, che diventano pertanto efficaci nell'eliminazione dei microorganismi/molecole invasori, promuovendo l'entità della risposta infiammatoria, mentre durante la fase di risoluzione i macrofagi vengono ripolarizzati in direzione M2, con perdita della reattività agli stimoli infiammatori e acquisizione della capacità ad eliminare cellule e tessuti danneggiati, nonché a promuovere l'angiogenesi e il rimodellamento tissutale. Un disequilibrio in questa dinamica (eliminazione/rigenerazione) è alla base di malattie infiammatorie croniche e autoimmuni, come l'artrite reumatoide, la sclerosi multipla e il lupus eritematoso sistemico. L'obesità è riconosciuta come patologia caratterizzata da infiammazione cronica dovuta, almeno in parte, al tessuto adiposo. L'ipertrofia adipocitaria conseguente all'eccessivo immagazzinamento, raggiunto un livello critico, porta a necrosi. Dopo poche ore intervengono i neutrofili, attivando la fagocitosi. Agiscono poi monociti e macrofagi, che rimuovono i detriti cellulari. Nel tessuto adiposo sono normalmente presenti macrofagi in fase M2. Nell'obeso, però, vengono inspiegabilmente sostituiti da quelli in fase M1, che rilasciano citochine infiammatorie come IL-6, IL-1 $\beta$ , MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1), TNF $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor-Alpha) ossigeno, con consequenziale resistenza all'insulina e progressione verso il diabete<sup>1-3</sup>.

Anche con l'invecchiamento si riducono i macrofagi in fase M2. Le componenti della risposta infiammatoria possono essere suddivise in quattro categorie: induttori (LPS della parete dei Gram-, ac, polyinosilico-polycitydylico analogo sintetico dell'RNA virale e nell'obesità: elevati livelli di acidi grassi, "endotossine metaboliche", ipossia locale, prodotti della morte adipocitaria e stress del reticolo endoplasmatico)<sup>4</sup>, sensori (recettori tipo Toll capaci di riconoscere profili molecolari-TLRs, nucleotide-binding oligomerization domain receptors-NLRs che sono sensori intracellulari), mediatori (citochine, eicosanoidi) ed effettori (cellule che rispondono ai mediatori dell'infiammazione). Purtroppo, molti dei parametri indica-

ti come induttori o sensori dell'inflammatione in soggetti obesi, sono presenti anche in condizioni fisiologiche prive di flogosi. C'è quindi necessità di ulteriori approfondimenti<sup>5-6</sup>.

Una prospettiva interessante è quella di focalizzare la ricerca non tanto sulla fase d'induzione, ma sulle molecole che cercano di arginare il processo infiammatorio, portando alla sua risoluzione<sup>1</sup>.

Un importante funzione immunologica viene svolta dal microbiota gastrointestinale, che conta circa  $10^{20}$  unità, pari a 10 volte il corredo cellulare umano, per un peso corrispondente di circa 1-2 kg. È distribuito dallo stomaco al colon, con concentrazione crescente cranio-caudale. C'è un vero e proprio 'cross talk' (scambio d'informazioni) tra microrganismi gastrointestinali e sistema linfatico tissutale, GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue). Quest'ultimo, continuamente esposto agli antigeni alimentari, sviluppa e stimola il sistema immunitario, modifica l'espressione genica e la funzione antigenica. Il microbiota è un ecosistema complesso con almeno 1.500 specie, molte delle quali ancora sconosciute; compete con i patogeni per i siti di adesione epiteliale e per i nutrienti disponibili e, inoltre, produce specifiche sostanze proteiche, come per esempio le batteriocine con funzione difensiva. La sua composizione differisce da individuo a individuo, ma c'è un core comune di circa 57 specie. È influenzato da diversi fattori come l'età, il tipo di parto e di allattamento, l'ambiente in cui si vive e la dieta. È composto per il 95% da batteri anaerobi e per il 5% da aerobi. Ad essere principalmente rappresentati sono i Firmicutes (Lactobacilli) e i Bacteroidetes. È stato calcolato che il microbioma contiene circa 3,3 milioni di geni; più di 150 volte quelli dell'uomo. Tale potenziale codifica non meno di 15.000 metaboliti. Con la produzione di ac. butirrico alcuni batteri commensali sopprimono alcuni processi flogistici, ad es. tramite una down regulation dell'attività NF- $\kappa$ B (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells). L'uomo, quindi, è un super-organismo il cui assetto genico comprende sia il proprio genoma, sia quello di tutti i microrganismi in esso residenti che, con meccanismo ignoto, tende a mantenersi stabile nel tempo.

La simbiosi fra l'uomo ed il suo microbiota si è consolidata e rafforzata nel corso di millenni di co-evoluzione. Le sue attività metaboliche ed enzimatiche sono fondamentali per compensare funzioni che l'uomo non è in grado di esplicare (es. la degradazione e l'assimilazione di alcuni polisaccaridi come le fibre) e per le quali non possiede un adeguato assetto genico. Può essere visto come un organo interno

all'ospite che concorre al consumo, alla conservazione ed alla redistribuzione dell'energia e che catalizza importanti reazioni chimiche di trasformazione<sup>7</sup>.

Come è possibile diagnosticare clinicamente un'inflammatione? Con l'obiettività è semplice riconoscere i segni classici della forma acuta: calor, rubor, tumor, dolor e functio lesa. Un'anamnesi ben condotta poi, ci aiuta ad identificare anche espressioni flogistiche più subdole. Da indagare la presenza di febbre, di dolore, di astenia e/o anoressia, di variazioni ponderali nei 3 mesi precedenti, della presenza di patologie croniche e della eventuale durata della sintomatologia manifestata. Una volta orientati verso la presenza di un'inflammatione, si deve completare l'inquadramento con un primo livello laboratoristico inclusivo di VES, PCR, formula leucocitaria, fibrinogeno, IL-6, alfa 1 glicoproteina acida, alfa 1 antitripsina, ceruloplasmina. In base all'obiettività, all'anamnesi e ai valori bioumorali, ci si può orientare verso una forma acuta (durata di ore/giorni) caratterizzata dalla prevalenza di fenomeni essudativi (PCR >0,8 mg/dl; GB > 15.000 mm<sup>3</sup>, VES > 20 mm/h, elettroforesi con aumento della frazione alfa-1 e gamma), subacuta (durata di settimane/mesi) con indici bioumorali intermedi e cronica (durata di mesi/anni) in cui prevalgono i fenomeni proliferativi (hs-PCR 0,3-0,8 mg/dl, GB < 15.000 mm<sup>3</sup>, VES > 30 mm/h, fibrinogeno > 0,45 g/dl, alfa 1 antitripsina > 217 mg/100ml, alfa 1 glicoproteina acida > 90 mg/dl, IL 6 > 5,6 pg/ml). Per completezza d'inquadramento, l'inflammatione cronica può essere poi suddivisa in circoscritta e interstiziale.

Per contrastare lo stress, l'evoluzione ha favorito nel breve periodo il temporaneo disequilibrio delle concentrazioni delle proteine della fase acuta: PCR e amiloide A e P (si elevano nei primi 2 gg), sistema del complemento, aptoglobina e fibrinogeno (raggiungono il picco dal 7 al 12 gg), protrombina, fattore VIII, fattore di Von Willebrand, proteina legante il mannosio, plasminogeno,  $\alpha$ -2 macroglobulina, ferritina, epcidina, ceruloplasmina, aptoglobina,  $\alpha$ -1 glicoproteina acida,  $\alpha$ -1 antitripsina e antichimotripsina, ecc. Ad es., se la concentrazione plasmatica di fibrinogeno fosse costantemente più elevata, per es. ai livelli della fase acuta, il rischio di coagulazione intra-vascolare rappresenterebbe uno svantaggio evolutivo<sup>8</sup>.

Tra i principali processi critici per la sopravvivenza della specie c'è la capacità di far fronte ai patogeni mediante un valido e robusto sistema immunitario e l'abilità di stoccare energia per sopperire alle situazioni di digiuno prolungato. Questi due aspetti evolutivisti non sembrano essere indipendenti. In 600

milioni di anni di evoluzione, se consideriamo uno degli organismi più vecchi al mondo come la *Drosophila*, che possiede circa il 60% dei geni e delle malattie genetiche in comune con l'uomo e circa il 50% delle proteine dell'insetto hanno un analogo anche nella nostra specie, si scopre che adipociti, epatociti e cellule immunitarie sono mescolate in un unico organo indifferenziato<sup>9</sup>.

Quale l'equilibrio tra nutrizione e sistema immunitario? In caso di malnutrizione calorico-proteica si assiste ad una depressione del sistema immunitario con maggiore suscettibilità alle infezioni. Nel caso invece di malnutrizione per eccesso, si ha un iperstimolazione dello stesso con aumentato rischio di patologie autoimmuni<sup>10</sup>.

Le evidenze cliniche e sperimentali oggi disponibili confermano il ruolo giocato dalla flogosi nell'iniziazione, progressione e riattivazione di diverse malattie cronico degenerative e nell'obesità. Le sue caratteristiche fenotipiche sono però differenti dalla forma acuta, infatti è di basso grado, "fredda", non aumenta il dispendio energetico ed è innescata metabolicamente (nutrienti e/o non adeguato intake energetico). Il termine coniato è quello di "metaflammati-*on*". La conseguenza più seria del suo persistere è l'insulinoreistenza<sup>9</sup>. Questo fenotipo flogistico potrebbe aiutare a capire perché il rischio cardiometabolico associato all'obesità addominale, sia solo parzialmente spiegato dai principali fattori di rischio<sup>11-12-13-14</sup>.

Come precedentemente affermato, un parametro biomorale da tenere in considerazione nell'ambito dell'inquadramento della tipologia ed evoluzione della flogosi, è la PCR. Una sua correlazione positiva con l'adiposità addominale sembra acclarata<sup>15-16</sup>. L'IL-6, che regola la sintesi della PCR, è prodotta specificamente dal tessuto adiposo sottocutaneo e viscerale<sup>17</sup>.

Valori elevati di PCR sono stati associati anche ad un aumentato rischio di sviluppo di diabete mellito e soggetti diabetici hanno valori più alti se comparati ai non diabetici. In ogni caso, un'associazione significativa tra PCR ed il rischio di diabete si mantiene anche dopo correzione per IMC e circonferenza vita.

La dieta è uno dei fattori ambientali di maggiore impatto sui livelli dei markers infiammatori (es. PCR, IL6, TNF $\alpha$ ). Il calo ponderale si associa ad una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di questi indicatori flogistici.

Diete ricche in vitamine, minerali, fibra, antiossidanti, folati, flavonoidi (verdura, legumi e frutta), ac. grassi omega-3 e povere in ac. grassi saturi, trans e colesterolo, correlano in modo inversamente proporziona-

le ai livelli di hs-PCR, IL6-18 e TNF  $\alpha$  e proporzionali ai livelli di adiponectina. Il tutto porta a miglioramento della sensibilità insulinica e della funzione endoteliale e, in ultima analisi, a riduzione del rischio di sindrome metabolica, diabete e patologia cardiovascolare<sup>18-19-20-21-22-23-24-25</sup>.

Una dieta a basso contenuto in colesterolo e grassi saturi diminuisce significativamente le concentrazioni di PCR in pazienti ipercolesterolemici<sup>26</sup> e il consumo di 300g di pesce a settimana si associa ad una riduzione della PCR del 33% rispetto a chi non lo mangia<sup>27</sup>. In pazienti affetti da sindrome metabolica, una significativa riduzione dei valori di PCR, IL-6, IL-7, IL-18 e dell'insulino-resistenza si è ottenuta con una dieta mediterranea caratterizzata da un contenuto di carboidrati del 50-60% (cereali circa 400 g. die), di grassi del 15-20% e ricca in fibre<sup>28</sup>. Altri studi non hanno invece segnalato variazioni significative dei markers infiammatori<sup>29-30</sup>. Una possibile spiegazione è che i partecipanti agli studi avevano valori di PCR non eccessivamente elevati già prima d'intraprendere i vari interventi dietetici. Non è escluso, pertanto, che un effetto benefico significativo sulla PCR possa evidenziarsi solo con livelli più elevati, come abitualmente riscontrato in pazienti diabetici e/o con sindrome metabolica<sup>31</sup>. Inoltre, bisogna tenere conto che l'hs-PCR è soltanto uno dei marcatori dell'infiammazione e che comunque si è dimostrato un predittore indipendente di eventi cardiovascolari.

L'assunzione di ac. grassi  $\omega$ -3 sembra svolgere interessanti effetti antiinfiammatori: riduzione dei livelli di ac. arachidonico, trombossani, leucotrieni, fibrinogeno, interleuchine 1 e 6, tumor necrosis factor  $\alpha$ , dell'attivatore tissutale del plasminogeno e delle piastrine, del fattore piastrinico di chemiotassi, dei radicali liberi ed idroperossidi<sup>32-33</sup>. Bassi livelli ematici di Vit. B6, causa ed effetto della flogosi, determinano un'accelerazione proliferativa delle cellule endoteliali e una minor azione antiossidante<sup>34</sup>. Ne consegue un maggior rischio di fenomeni trombotici. Anche il magnesio gioca un ruolo importante. Un suo deficit causa iperstimolazione immunitaria e attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene in senso stressogeno. Il tutto determina una maggiore produzione di radicali liberi, di citochine e, in ultima analisi, aumenta il rischio di sindrome metabolica<sup>35</sup>. È stata dimostrata una associazione inversa tra l'assunzione di vitamina E, vitamina B6, carotenoidi e magnesio con i livelli circolanti di PCR<sup>36</sup>. Altri micronutrienti sembrano giocare un ruolo nella fisiopatologia dell'infiammazione come rame, ferro, zinco, selenio, vit. A-C-D-E<sup>37</sup>. La vitamina C, tra le vitamine, è quella che va

incontro a maggiore degradazione, sia per la instabilità al calore e all'ossigeno dell'aria, che per la sua idrosolubilità. La misura della sua concentrazione, infatti, viene spesso utilizzata come indicatore di qualità del processo di lavorazione e produzione.

Un recentissimo studio su succo di arancia e vitamina C, fa riflettere su come i composti bioattivi siano fondamentali nella modulazione dei markers infiammatori, ma nello stesso tempo fragili ed instabili alle più semplici manipolazioni<sup>38</sup>. Numerose sono state le ricerche miranti a definire le molecole, specie polifenoli ad azione antiossidante, responsabili di un determinato effetto positivo sulla salute<sup>39</sup>. Peccato che il contrasto ai radicali liberi non abbia risposto fino ad ora alle attese; somministrati singolarmente, gli antiossidanti il più delle volte non funzionano<sup>40</sup>. Questo significa che è il giusto dosaggio e interazione di varie molecole bioattive, molte delle quali ignote, a determinare il successo dell'ingestione dell'alimento in toto, piuttosto che del principio attivo isolato. A complicare ulteriormente il quadro, recenti ricerche su specie animali (*Caenorhabditis elegans*, *Heterocephalus glabrus*, cavie geneticamente manipolate) che hanno dimostrato come elevate concentrazioni di radicali liberi, o di bassi livelli di antiossidanti endogeni, contrariamente all'atteso allungano sensibilmente la sopravvivenza<sup>41-42-43-44</sup>. Questo significa che oltre a dovere privilegiare gli alimenti di origine vegetale (da 5 ad 8 porzioni die), i più ricchi in assoluto di molecole bioattive, associati ad un minor rischio di sindrome metabolica e a livelli inferiori di PCR<sup>45-46-47</sup>, bisognerebbe preservarne la biodiversità per aumentare il n° di opzioni salutistiche. Nel paleolitico si stima si utilizzassero circa 3.000 specie vegetali, ridotte nel neolitico a circa 200. Non più di una quindicina divennero fondamentali nutrizionalmente per 7-8.000 anni. Ed oggi?

Il consumo di noci (circa 40 g die), ricche di acidi grassi monoinsaturi, PUFA ed arginina, è stato inversamente associato con il rischio cardiovascolare, probabilmente a causa dell'effetto antinfiammatorio<sup>48</sup>. Per converso, una dieta ricca in carne e/o insaccati correla positivamente con i markers infiammatori<sup>49-50</sup>. Bisogna pertanto tener sempre più presente che nessun nutriente è assunto isolatamente, quindi va aumentata la conoscenza dei sinergismi e antagonismi che si verificano nella biochimica sia assumendo un singolo alimento che un pasto complesso<sup>51</sup>.

Se pensiamo agli alberi, impossibilitati alla fuga, ma continuamente esposti a variegate tipologie di noxae patogene, non possiamo non rimanere colpiti dalla loro longevità, in molti casi secolare. Questo non può

che significare che possiedono meccanismi di difesa endogeni molto efficaci. Perché allora non tentare di "rubare" il loro meccanismo di difesa, visto che producono 10.000 metaboliti in più rispetto all'uomo (xeno e para ormesi)?

## Bibliografia

1. Titos E, Clària J. Omega-3-derived mediators counteract obesity-induced adipose tissue inflammation. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2013 in press, <http://dx.doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2013.05.003>
2. Sheran CN. The resolution of inflammation: the devil in the flask and in the details. *The FASEB J* 2011; 25: 1441-1448
3. Lumeng, C.N. and Saltiel A.R. Inflammatory Links Between Obesity and Metabolic Disease. *J Clin Invest* 2011; 121 (6): 2111-2117
4. Sharman MJ, Volek JS. Weight loss leads to reductions in inflammatory biomarkers after a very-low-carbohydrate diet and a low-fat diet in overweight men. *Clin Sci (Lond)*. 2004; 107 (4): 365-369
5. Yudkin YS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is the interleukin-6 the link? *Atherosclerosis*. 2000; 148: 209-214.
6. Rivellese AA. Diet and cardiovascular disease: beyond cholesterol. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2005; 15 (6): 395-398
7. Yatsunenko T, Rey FE et al. Human gut microbiome viewed across age and geography *Nature* 2012; 486: 222-227
8. Basu A, Sridevi D, Ishwarlal J. Dietary Factors That Promote or Retard Inflammation *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 995-1001
9. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444: 860-7
10. Kathryn E. Wellen and Gökhan S. Hotamisligil. Inflammation, stress, and diabetes *J. Clin. Invest.* 2005; 115: 1111-1119
11. Barbaresco J, Koch M, Schulze MB, Nothlings U. Dietary pattern analysis and biomarkers of low-grade inflammation: a systematic literature review. *Nutrition Reviews* 2013; 71 (8): 511-527
12. Ediz S. Calay & Gökhan S. Hotamisligil. Turning off the inflammatory, but not the metabolic, flames. *Nature Medicine* 2013; 19: 265-267
13. Philip C. Calder, Namanjeet Ahluwalia, Fred Brouns, Timo Buetler, Karine Clement, et al. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *Br J Nutr* 2011; 106(S3):S5-S78
14. Carey N. Lumeng, Alan R. Saltiel, Inflammatory links between obesity and metabolic disease *J Clin Invest*. 2011; 121 (6): 2111-2117
15. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, Inflammation, and Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2005; 96: 939-949
16. Pou KM, Massaro JM, Hoffmann U, Vasan RS, Maurovich-Horvat P, et al. Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2007; 116: 1234-1241
17. Saito M, Ishimitsu T, Minami J, Ono H, Ohru M, Matsuoka H. Relations of plasma high-sensitive C-Reactive Protein to traditional cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*. 2003; 167:73-79

18. Oude Griep LM, Wang H, Chan C. Empirically-derived dietary patterns, diet quality scores, and markers of inflammation and endothelial dysfunction., *Curr Nutr Rep* 2013; Vol: 2, ISSN: 2161-3311: 97-104
19. Anderson AL, Harris TB, Tyllavsky FA, Perry SE, Lee JS, Kanaya AM, Sahyoun NR for the Health ABC Study. Dietary patterns, insulin sensitivity and inflammation in older adults *Eur J Clin Nutr* 2012; 66: 18-24
20. Jian Shen and Jose M Ordovas. Impact of genetic and environmental factors on hsCRP concentrations and response to therapeutic agents. *Clin Chem*. 2009; 55 (2): 256-264
21. Phinney SD. Fatty acids, inflammation, and the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr*. 2005; 82: 1151-1152
22. Lopez-Garcia E, Shulz MB, Fung TT, Meigs JB, Rifai N, Manson JE, Hu FB. Major dietary patterns are related to plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80: 1029-1035
23. Baer DJ, Judd JT, Clevidence BA, Tracy RP. Dietary fatty acids affect plasma markers of inflammation in healthy men fed controlled diets: a randomized crossover study. *Am J Clin Nutr*. 2004; 79: 969-73
24. Fung TT, Rimm EB, Spiegelman D, Rifai N, Tofler GH, Willett WC, Hu FB. Association between dietary patterns and plasma biomarkers of obesity and cardiovascular disease risk. *Am J Clin Nutr*. 2001; 73: 61-67
25. King DE, Egan BM, Geesey ME. Relation of dietary fat and fiber to elevation of C-Reactive Protein. *Am J Cardiol*. 2003; 92: 1335-1339
26. Pirro M, Schillaci G, Accaio G, Gemelli F, Accaio MR, Siepi D, et al. Attenuation of inflammation with short-term dietary intervention is associated with a reduction of arterial stiffness in subjects with hypercholesterolaemia. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2004; 11: 497-502.
27. Zampelas A, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Chrysohou C, Skoumas Y, Stefanadis C. Fish consumption among healthy adults is associated with decreased levels of inflammatory markers related to cardiovascular disease: ATTICA study. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 120-4
28. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Paolo C, Giugliano G, D'Armiento M, D'Andrea F, Giuliano D. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004 Sep 22; 292 (12): 1440-6.
29. Michaelsen A, Lehmann N, Pithan C. Mediterranean diet has no effect on markers of inflammation and metabolic risk in patients with coronary artery disease. *Eur J Clin Nutr*. 2006; 60 (4): 478-85
30. L. Di Capua, L. Bozzetto, C. De Natale, R. Giacco, L. Patti, S. Maione, A. Strazzullo, G. Costabile, G. Riccardi, A.A. Rivellese, G. Annuzzi. Effetti sull'infiammazione sistemica di approcci nutrizionali utili per la riduzione del rischio cardiovascolare. *G It Diabetol Metab* 2010; 30: 13-18
31. Galland L. Diet and inflammation. *Nutr Clin Pract*. 2010; 25: 634-640
32. Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2011 June 1; 121 (6): 2111-2117
33. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutr*. 2002 Dec; 21 (6): 495-505
34. Lotto V, Choi SW & Friso S. Vitamin B6: a challenging link between nutrition and inflammation in CVD. *Br J Nutr* 2011; 106, 183-195
35. Yves Rayssiguier, Patrycja Libako, Wojciech Nowacki, Edmond Rock. Magnesium deficiency and metabolic syndrome: stress and inflammation may reflect calcium activation. *Magnesium Research* 2010; 23 (2): 73-80
36. Basu A, Devaraj S, Jialal I. Dietary factors that promote or retard inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26: 995-1001
37. Cunningham-Rundles S, Moon A, McNeeley D. Malnutrition and host defense. In: Duggan C, Watkins JB, Walker WA, eds. *Nutrition in Pediatrics: Basic Science and Clinical Application*, 4th ed. London: BC Decker, Hamilton; 2008: 261-271
38. Coelho RC, Hermsdorff HH, Bressan J. Anti-inflammatory properties of orange juice: possible favorable molecular and metabolic effects. *Plant Foods Hum Nutr*. 2013 Mar; 68 (1): 1-10
39. González-Gallego J, García-Mediavilla MV, Sánchez-Campos S, Tuñón MJ. Fruit polyphenols, immunity and inflammation. *Br J Nutr*. 2010 Oct; 104 Suppl 3: S15-27
40. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007 Feb 28; 297 (8): 842-57
41. Gems D, De la Guardia Y. 'Alternative perspectives on aging in *C. elegans*: Reactive oxygen species or hyperfunction? *Antioxidants and Redox Signaling* 2013; 19 (3): 321-9
42. Yang W, Hekimi S (2010) A Mitochondrial Superoxide Signal Triggers Increased Longevity in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS Biol* 8 (12): e1000556. doi:10.1371/journal.pbio.1000556
43. Rochelle R, Buffenstein J. Negligible senescence in the longest living rodent, the naked mole-rat: insights from a successfully aging species. *J Comp Physiol B* 2008; 178 (4): 439-45
44. Viviana I Pérez et al. The overexpression of major antioxidant enzymes does not extend the lifespan of mice. *Aging Cell*. 2009 February; 8 (1): 73-75
45. Esmailzadeh A, Kimiagar M, Mehrabi Y, Azadbakht L, Hu FB, Willett WC. Fruit and vegetable intakes, C-Reactive Protein, and the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr*. 2006; 84: 1489-97
46. Watzl B, Kulling SE, Moseneder J, Barth SW, Bub A. A 4-wk intervention with high intake of carotenoid-rich vegetables and fruit reduces plasma C-Reactive Protein in healthy, non-smoking men. *Am J Clin Nutr*. 2005; 82: 1052-8
47. Maron DJ.
48. Flavonoids for reduction of atherosclerotic risk. *Curr Atheroscler Rep*. 2004; 6: 73-8
49. Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. The effects of diet on inflammation: emphasis on the metabolic... *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 677-85
50. Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. The Effects of Diet on Inflammation: Emphasis on the Metabolic Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48 (4): 677-685
51. Konstantinidou V, Covas MI, Munoz-Aguayo D, et al. In vivo nutrigenomic effects of virgin olive oil polyphenols within the frame of the Mediterranean diet: a randomized controlled trial. *FASEB J*. 2010; 24: 2546-2557
52. Azzini E, Polito A, Fumagalli A, et al. Mediterranean diet effect: an Italian picture. *Nutr J*. 2011; 10: 125
53. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13: 3-9

## PERCORSI DIAGNOSTICI E STATO INFIAMMATORIO IN OBESI CANDIDATI A CHIRURGIA BARIATRICA

M. G. Carbonelli<sup>1</sup>, V. Lagattolla<sup>2</sup>, B. Paolini<sup>3</sup>, P. Spinella<sup>4</sup>

<sup>1</sup>U.O. Dietologia e Nutrizione, Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, Roma, <sup>2</sup>U.O.C. Endocrinologia, Malattie metaboliche - Ospedale Perrino, Brindisi

<sup>3</sup>U.O. Dietetica Medica, A.O.U. Senese, Policlinico Le Scotte, Siena,

<sup>4</sup>Servizio di Dietetica e Nutrizione Clinica, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Padova

Negli ultimi venti anni la prevalenza del sovrappeso e dell'obesità è progressivamente aumentata non solo nel mondo occidentale, più ricco e industrializzato, ma anche nei paesi in via di sviluppo.

Questo fenomeno è stato posto in relazione all'aumento dell'introito calorico, determinato dall'alto consumo di bevande zuccherate e di prodotti alimentari confezionati e pronti per l'uso nei paesi occidentali, o di grassi alimentari di basso costo, nei paesi in via di sviluppo.

I picchi più alti sono riscontrati in USA. In Italia l'incidenza della obesità è stimata intorno al 10% (circa 6 milioni).

L'obesità è spesso accompagnata da malattie, quali l'ipertensione, la cardiomegalia, l'insufficienza respiratoria ed il diabete 2, motivo per cui viene definita obesità patologica.

La chirurgia dell'obesità consiste nel praticare interventi atti a determinare il dimagrimento graduale dei pazienti obesi con IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> e, non consentire il recupero del peso, quale si verifica più frequentemente nella terapia dietetica medica.

Il ricorso alla chirurgia bariatrica si rende necessario quando le comorbilità minacciano nell'immediato futuro quantità e qualità di vita, quando non esiste alternativa terapeutica in grado di offrire risultati migliori, e quando i benefici dell'atto chirurgico bilanciano i rischi.

La validità dell'approccio chirurgico è ormai dimostrata dal numero di interventi effettuati annualmente negli ultimi 10 anni, associata ad un marcato miglioramento della qualità di vita e ad un rapido recupero dopo utilizzo di tecniche mininvasive.

Il paziente grande obeso è un paziente complesso che richiede l'intervento di più figure specialistiche, costituite in un team multidisciplinare, che segue un percorso condiviso standardizzato secondo le ultime linee guida nazionali e internazionali.

Tuttavia la chirurgia bariatrica mostra alcune criticità che possono risultare fondamentali ai fini del risultato quali: il lavoro d'equipe multidisciplinare, la scelta del giusto candidato, la scelta del tipo di intervento, il follow up che deve prevedere da parte del paziente l'adesione al programma nutrizionale e ai controlli programmati previsti con la presenza del-

l'intero team multidisciplinare, al fine di prevenire e gestire le complicanze.

Il team bariatrico (endocrinologo, dietologo e dietiste, psichiatra e psicologo, gastroenterologo, chirurgo bariatrico, anestesista, chirurgo plastico, infermieri) si fa carico di tutte le fasi terapeutiche: selezione dei pazienti, scelta dell'intervento, fase perioperatoria, assistenza postoperatoria, gestione delle eventuali complicanze, follow-up programmati.

### Modalità operative

Il paziente accede agli ambulatori dedicati per il trattamento della Grande Obesità, mediante appuntamento al CUP.

Durante la visita, il paziente viene informato riguardo all'iter che dovrà intraprendere, per valutare l'eventuale indicazione all'intervento, le varie metodiche chirurgiche bariatriche e il percorso postoperatorio clinico-nutrizionale. Se il paziente è intenzionato a praticare l'intervento, eseguirà gli esami e le visite specialistiche presso gli specialisti del team multidisciplinare, mediante ricovero per le forme più complesse, mediante day service negli altri casi.

Le caratteristiche di base per la valutazione all'intervento sono limitate a pazienti grandi obesi con IMC  $\geq 40$ kg/m<sup>2</sup> o nei pazienti con IMC  $> 35$ kg/m<sup>2</sup> affetti da malattie associate quali ipertensione arteriosa, insufficienza cardiorespiratoria, diabete 2, sindrome metabolica i criteri di esclusione di base sono l'assenza di un periodo di trattamento medico verificabile, paziente incapace di partecipare ad un prolungato protocollo di follow-up, disordini psicotici, depressione severa, disturbi della personalità e del comportamento alimentare, alcolismo e tossicodipendenza, malattie correlate a ridotta aspettanza di vita, pazienti inabili a prendersi cura di se stessi e senza un adeguato supporto familiare e sociale.

### Valutazione clinica-endocrinologica

Storia clinica ed elementi anamnestici riguardanti l'aumento del peso, esame obiettivo, valutazione delle complicanze legate all'obesità:

A) Valutazione del rischio cardiovascolare: iperten-

sione arteriosa; malattia coronaria; qualora si riscontri un rischio elevato di malattia coronarica è auspicabile un approfondimento diagnostico specialistico e strumentale (ECG, ECG da sforzo, eventuale scintigrafia miocardica); insufficienza cardiaca in base al grado di obesità, presenza di ipertensione, copresenza di patologia cardiaca, sintomi suggestivi di insufficienza cardiaca (dispnea, cardiopalmo), nel caso in cui si riscontri un rischio elevato di insufficienza cardiaca, si esegue un approfondimento diagnostico mediante consulenza cardiologica, ecocardiografia; ictus: nei pazienti nei quali si riscontra un rischio elevato di stroke, viene eseguito un approfondimento mediante doppler vasi del collo.

B) Valutazione di Patologie Endocrino-Metaboliche associate: valutazione della sindrome metabolica attraverso i criteri proposti dal National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP ATP-III):

- Presenza di tre o più delle seguenti alterazioni:
- Circonferenza vita > 102 cm nell'uomo e > 88 cm nella donna
- Trigliceridi > 150 mg/dl
- Colesterolo HDL < 40 mg/dl nell'uomo e < 50 mg/dl nella donna
- Pressione arteriosa > 130/85 mmHg
- Glicemia a digiuno > 110 mg/dl

C) Esclusione di cause endocrine di obesità e valutazione patologie endocrine associate: valutazione dell'asse ipofisi surrene con dosaggio ritmo circadiano cortisolo ed ACTH, test di soppressione con desametazone overnight; valutazione funzione tiroidea con gli esami biumorali ed ecografia tiroidea; valutazione androgeni e asse ipofisogonadi; valutazione funzione ipofisaria.

D) Valutazione del rischio di patologie neoplastiche associate: in pazienti con eccesso di peso il rischio di sviluppare una neoplasia è più elevato che nelle persone normopeso ed in particolare il rischio aumenta nei soggetti con localizzazione viscerale del grasso.

E) Valutazione del rischio di patologie gastroenterologiche associate: 1) Steatosi e steatoepatite  
In pazienti con eccesso di peso è opportuno prendere in considerazione il rischio di steatosi e steatoepatite: mediante esami biumorali ed ecografia epatica; 2) Litiasi della colecisti; 3) Ernia iatale ed esofagite da reflusso: tutti i pazienti candidati alla chirurgia bariatrica eseguono EGDS per lo studio morfologico dello stomaco pre-intervento.

F) Valutazione del rischio patologie osteo-articolari

associate: 1) Inabilità fisica: è opportuno valutare la funzionalità fisica e l'autonomia nella vita quotidiana correlabili ad alterazioni funzionali od organiche dell'apparato osteo-articolare; 2) Osteoartrosi: laddove si riscontra un rischio elevato di osteoartrosi, viene eseguito un approfondimento diagnostico mediante indagini radiologiche mirate.

G) Valutazione del rischio di patologie pneumologiche associate: 1) Sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS): viene eseguita una consulenza neurologica (ambulatorio malattie del sonno) per completare la sua valutazione con eventuale polisonnografia; 2) Dispnea: viene eseguito un approfondimento diagnostico mediante spirometria ed emogasanalisi.

---

## Valutazione psichiatrica

La valutazione psichiatrica è fondamentale al fine di valutare se il paziente con eccesso di peso:

- Assume grandi quantità di cibo in poco tempo con sensazione di perdita di controllo dell'introito alimentare
- Ricorre al vomito, all'assunzione di lassativi o ad altri provvedimenti simili per prevenire l'aumento di peso in occasione di episodi di assunzione incontrollata di cibo
- Prova disgusto per se stesso e si sente colpevole e depresso dopo episodi di assunzione incontrollata di cibo
- Mangia anche quando non sente una fisiologica sensazione di fame
- Mangia in occasione di particolari sollecitazioni emotive
- Si alza di notte per mangiare.

Valutare come il paziente vive il suo aspetto fisico. Indagare se sente di limitarsi in modo rilevante nella sua vita sociale, lavorativa e sessuale per evitare situazioni che vivrebbe con disagio a causa del suo peso. Verificare se il paziente ha mai sofferto di episodi depressivi, assume o ha assunto in passato psicofarmaci. Sulla base delle informazioni sopra indicate si può ipotizzare una diagnosi di disturbo del comportamento alimentare e/o di depressione, associate all'eccesso di peso.

---

## Dietologo

Ruolo del dietologo nella fase preoperatoria è fondamentale al fine di: valutare se è la possibilità che il paziente possa fare un tentativo di riabilitazione nutrizionale in un centro specializzato, prima di intrapren-

dere l'intervento bariatrico; evitare l'aumento di peso durante il periodo di attesa; riabilitazione nutrizionale come «supervisione» dei comportamenti alimentari nella fase di attesa; correzione dei deficit nutrizionali in caso di malnutrizione.

### Valutazione dietologica (dietologo e dietista)

*Anamnesi e valutazione nutrizionale:* familiarità per sovrappeso e malattie metaboliche, anamnesi fisiopatologica e farmacologica, storia dell'attività motoria, valutazione dei principali esami ematochimici relativi a eventuali patologie in atto, rilevazione anamnesi alimentare, abitudini alimentari e frequenza dei pasti, stima dell'intake calorico giornaliero, valutazione qualitativa dei pasti, storia del peso, precedenti terapie dietetiche, valutazione di eventuali disturbi del comportamento alimentare.

*Misure antropometriche:* rilevazione delle principali misure antropometriche, calcolo del grado di obesità; valutazione della composizione corporea mediante esame bioimpedenziometrico standard; misurazione della forza muscolare tramite dinamometro; misurazione della pressione arteriosa, mediante idoneo strumento per grandi obesi.

Qualora necessario una perdita di peso prima dell'intervento chirurgico (per riduzione del rischio chirurgico, del sanguinamento e della durata della degenza), il medico e il dietista forniscono al paziente uno schema dietetico personalizzato e lo seguono a follow up fino al momento dell'intervento.

### Valutazione chirurgica

Una volta inquadrato il paziente, il team multidisciplinare propone l'intervento di chirurgia bariatrica. Le procedure possono essere di tipo restrittivo, malassorbitivo e miste.

#### Le metodiche restrittive:

*Bendaggio gastrico regolabile*, va eseguito in pazienti con età che va dai 18 ai 27 anni e che abbiano una buona capacità cognitivo comportamentale. L'intervento consiste nel posizionare una protesi di silicone intorno allo stomaco creando una tasca prossimale di circa 20-30 ml. La protesi è regolabile, cioè ha la possibilità di stringere o allargare il passaggio tra lo stomaco al di sopra e quello al di sotto del bendaggio; questo può avvenire in quanto il bendaggio è costituito da una camera di insufflazione che viene collegata ad una valvola, posizionata nel sottocute, attraverso un catetere *Sleeve gastrectomy*, eseguita in pazienti con età maggiore di 35 anni con buona capacità cognitivo com-

portamentale, con malattie associate in particolare con diabete 2. Questa operazione prevede la rimozione di circa l'80% dello stomaco, principalmente il corpo e il fondo mediante la sua tubulizzazione, si utilizza una sonda e sotto la guida di questa si procede alla resezione della grande curvatura.

*Plicatura gastrica* nei pazienti obesi con terapia anti-coagulante, di età maggiore di 60 anni, a rischio di leak tessutali per patologie connettivali, o nei pazienti che hanno alle spalle un intervento di bendaggio gastrico fallito.

#### Le metodiche miste:

*By pass gastrico video laparoscopico* "double loop technique" nei pazienti con età 20-55 anni che non hanno una buona capacità cognitivo comportamentale e sono affetti dalle malattie associate.

*By pass gastrico funzionale open* trova le stesse indicazioni del precedente tipo di by pass, ma viene utilizzato nei casi in cui vi sono controindicazioni all'utilizzo dell'approccio mini-invasivo

#### Le metodiche malassorbitive:

*Diversione biliopancreatica* nei super-super obesi con IMC > 50 e/o affetti da sindrome metabolica. Consiste in una prima gastrectomia distale fino ad ottenere un volume residuo variabile di 200-500cc. La ricostruzione gastrointestinale consiste nel congiungimento dello stomaco con un tratto di intestino tenue (ileo) precedentemente sezionato a 250 cm dalla valvola ileocecale (tratto alimentare). Il tratto di intestino che rimane così escluso dal transito alimentare (tratto biliopancreatico) viene a sua volta unito con il tratto alimentare a 50 cm dalla valvola ileocecale formandosi un breve tratto comune dove si verifica l'incontro degli alimenti con le secrezioni biliopancreatiche.

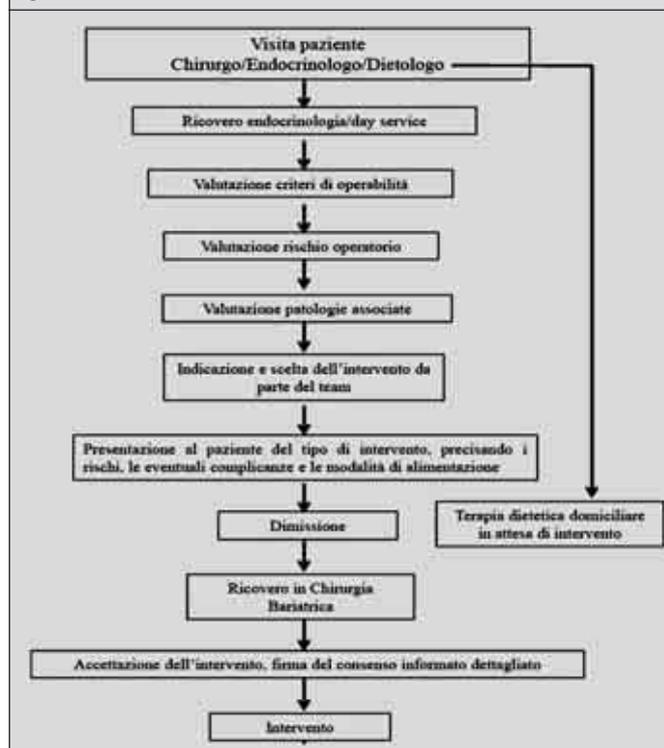
Il paziente viene messo a conoscenza sul tipo di intervento da effettuare e sull'iter post operatorio, in particolare si sottolinea la necessità di controlli postchirurgici a lungo termine nell'ambito dell'ambulatorio multidisciplinare dell'obesità, elemento fondamentale per il successo della chirurgia dell'obesità. Fondamentale una volta accettato l'intervento è la firma del consenso informato relativo all'intervento proposto. Il follow up deve prevedere controlli programmati nel postoperatorio con valutazione collegiale del paziente.

### Bibliografia

1. Clinical guidelines. Inter-disciplinary European guidelines on surgery of severe obesity. International Journal of obesity. 2007, 31, 569-577
2. AACE/TOS/ASMBS GUIDELINES American Association

- of clinical endocrinologists, the obesity society and American society for metabolic and bariatric surgery medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional metabolic, and non surgical support of bariatric surgery patients
3. David Heber et al. Endocrine and Nutritional management of the Post-Bariatric surgery patient: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, November 2010, 95 (11): 4823-4843
  4. Meena S. Review: long term impact of bariatric surgery on body weight, comorbidities and nutritional status. *J Clin Endocrinol Metab*, Novembre 2006, 91 (11): 4223-4231
  5. Bariatric surgical and procedural interventions in the treatment of obese patients with diabetes type II. International statement from the International Diabetes Federation Task force on epidemiology and prevention
  6. Livhits M. Preoperative predictors of weight loss following bariatric surgery: systematic review. *Obes Surg*. 2012 Jan; 22 (1): 70-89
  7. Standard italiani per la cura dell'obesità 2012-2013. Società Italiana Obesità (SIO), Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica (ADI)
  8. Parkes E. et al. Nutritional Management of Patients after Bariatric Surgery. *Am J Med Sci* 2006; 331 (4): 207-213
  9. Savastano S., Belfiore A. et al. Validity of Bioelectrical Impedance Analysis to Estimate Body Composition Changes after Bariatric Surgery in Premenopausal Morbidly Women. *Obes Surg* 2010; 20: 332-339
  10. Guida B. et al. Laparoscopic gastric banding and body composition in morbid obesity *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* (2005) 15, 198 e 203
  11. Linee Guida del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) sull'Obesità 2006
  12. Linee Guida sulla Nutrizione del Ministero della Salute
  13. Linee Guida e stato dell'arte della chirurgia bariatrica e metabolica in Italia 2008
  14. Serena Low, Mien Chew Chin, Mabel Deurenberg-Yap. Review on epidemic of obesity. *Ann Acad Med Singapore*. 2009;38:57-65
  15. Gordon L. Jensen, Pao Ying Hsiao. Obesity in older adults: relationship to functional limitation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*.13:46-51
  16. Carpenito, J. L. (1997) *Nursing diagnosis: Application to clinical practice* (7 ed.) Philadelphia
  17. Cavicchioli A. et al. "Elementi di base dell'assistenza infermieristica" casa editrice Ambrosiana-Milano 1994
  18. American Society of Anestesiologist 2000
  19. Dispense Università degli Studi di Siena corso di laurea infermieri
  20. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999, CDC
  21. 100 Recommendations pour la surveillance e la prévention des infection nosocomiales, CTIN 1999
  22. Recommendations pour la préparation cutanée de l'opéré, CCLIN sud-Ouest 2001
  23. *Nursing medico-chirurgico 2*, Brunner-Suddhart, edizioni Ambrosiana.

Algoritmo diagnostico-terapeutico adottato per l'inquadramento del paziente obeso grave candidato alla chirurgia bariatrica.



## GESTIONE NUTRIZIONALE NEL FOLLOW-UP DI OBESI POST-CHIRURGIA BARIATRICA

\*A. Nicolai, \*\* F. Sileo, \*\*\* S. Sukkar, \*\*\*\*M. L. Amerio

\*SOD di Dietetica e Nutrizione Clinica, AOU Ospedali Riuniti Ancona, \*\*USSD Dietologia Clinica, Azienda Ospedaliera OORR di Bergamo  
\*\*\* UOD Dietetica e Nutrizione Clinica, IRCCS AOU San martino-IST di Genova, \*\*\*\* SOC Dietetica e Nutrizione Clinica, ASL Asti

La chirurgia bariatrica (CB) è in continua evoluzione, gli interventi proposti fino ad oggi presentano tutti delle complicanze che devono essere valutate e contenute nel corso del follow-up. Non è stato ancora proposto un intervento chirurgico del tutto risolutore della grande obesità anche se alcuni interventi chirurgici (by pass gastrico, diversione bilio pancreatica) presentano vantaggi indiscussi su alcune patologie metaboliche, nonostante ci siano complicanze nel decorso post-operatorio. Il successo sulle patologie metaboliche porta a dei vantaggi economici infatti alcuni studi hanno evidenziato come la spesa sanitaria per i pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica inizialmente più elevata rispetto ai pazienti non trattati dopo quattro anni si equivaleva e successivamente si riduceva<sup>(1,2)</sup> (Figura A).

Per amplificare i vantaggi dell'atto chirurgico e ridurre le complicanze è indispensabile un preciso follow up, che prevede un programma di riabilitazione clinico-psicologico-nutrizionale così articolato<sup>(3)</sup>:

1. *controlli* periodici ambulatoriali e nei casi complicati in Day Hospital o ricovero ordinario, per verificare stato nutrizionale, la compliance alla dieta, il calo ponderale, le complicanze e per effettuare le consulenze specialistiche necessarie. Tali controlli prevedono indagini ematochimiche e strumentali riassunte nelle tabelle 1 e 2 (responsabile medico nutrizionista);

2. *sedute di educazione alimentare* ogni 15 giorni per almeno 4 mesi, nel corso delle quali si trattano i fabbisogni dell'organismo, i principi nutritivi e i gruppi di alimenti, la programmazione della spesa con la lettura delle etichette, i metodi di cottura (responsabile dietista);

3. *studio del comportamento alimentare* (con valutazione del diario alimentare) ogni 7-14 giorni, con sedute di psicoterapia per aiutare il paziente a superare le difficoltà del nuovo rapporto con il cibo e per facilitare un reinserimento sociale. Si è visto come nei pz che hanno posizionato il BGR e seguito psicoterapia (attraverso la somministrazione il test MMPI) si verificasse una progressiva riduzione dei livelli di ansia e depressione, isteria e maniacalità esprimenti una ridotta impulsività e suscettibilità emotiva e miglioramento del controllo razionale dell'affettività,

una riduzione della psicoastenia ed introversione sociale con maggior coinvolgimento nelle attività sociali e riduzione degli aspetti compulsivi<sup>(4)</sup>. (responsabile psicologo/counselor e nutrizionista);

4. *aggiornamento del programma di attività fisica*, in relazione al calo ponderale ed al grado di resistenza acquisita dal paziente ;

5. *visita di chirurgia plastica*. Il notevole calo ponderale che si registra dopo CB comporta delle modifiche antropometriche che causano spesso uno scivolamento del piano cutaneo su quello muscolare ed adiposo. Inevitabile conseguenza la comparsa di grembiuli sovrapubici, estrema lassità dei tessuti delle braccia, dell'interno cosce e seni prolassati, che necessitano di correzione chirurgica una volta stabilizzato il calo ponderale (responsabile chirurgo plastico).

È necessario comunque pianificare incontri periodici fra tutti gli specialisti del gruppo funzionale di lavoro della chirurgia bariatrica, per valutare di volta in volta l'adesione al programma nutrizionale, le condizioni clinico-metabolico-psicologiche di ogni singolo caso e aggiornare il follow up. (Tabella 1 e 2)

### Follow up post Chirurgia Bariatrica Restrittiva

Digiuno post-operatorio di 48 ore, in terza giornata il paziente può iniziare una alimentazione per os con dieta liquida da 600 kcal. In 4a-5a giornata si raggiungono le 800-1000 Kcal con una dieta semiliquida frazionata in 5-6 pasti (semolino, pasta, carne o pesce omogeneizzati, mousse di frutta).

Infine in 6° giornata il paziente viene dimesso con una dieta da 1000-1200 kcal frazionata in 5-6 pasti, con alimenti semiliquidi, fino al successivo controllo a distanza di 3 settimane (Tabella 3). Seguirà una dieta semisolida con alimenti tritati: carne o pesce tritati, verdura tenera cotta e/o frullata, frutta cotta (frullata o passata), pane tostato<sup>(5)</sup>.

Negli interventi di CB restrittiva la complicanza più frequente è la patologia da reflusso esofageo, specialmente durante le prime settimane dopo il posizionamento (Tabella 4), causate da pasti troppo abbondanti e consumati in tempi ristretti, ma possono riconoscere anche un insufficiente meccanismo antireflusso. La

nostra esperienza, supportata da controlli EGDS a distanza di 18/24 mesi, ha evidenziato un processo infiammatorio spesso asintomatico, delle prime vie digestive (esofago, tasca superiore e inferiore gastrica, neostoma) in oltre il 60% dei pazienti controllato ciclicamente con inibitori della pompa protonica nella quasi totalità dei pazienti<sup>(6)</sup>. Una combinazione di terapia antisecretiva e riduzione della calibrazione del BGR allevia rapidamente i sintomi e migliora l'infiammazione della mucosa delle prime vie digestive. A tal proposito ricordiamo che in accordo con le linee guida SICOB 2008, le regolazioni del BGR dovrebbero essere sempre effettuate in relazione alla perdita di peso, alla compliance del paziente, al tipo di dispositivo utilizzato e, naturalmente, discusse collegialmente<sup>(6)</sup>. (Figura 1, 2 e 3)

### Follow up post Chirurgia Bariatrica Restrittivo-Malassorbitiva

È previsto digiuno fino alla 4a giornata. Successivamente in 5a giornata si rimuove il sondino naso gastrico e dopo aver escluso deiscenze anastomotiche con un controllo radiologico, il paziente può iniziare una dieta semiliquida, iperproteica da 1000-1200 kcal/die. Viene quindi dimesso, di solito in 6a - 7a giornata e protrae tale dieta per altri 7-10 giorni. In seguito l'introito calorico può aumentare, in relazione alle condizioni nutrizionali del paziente, a 1600 kcal/die, con almeno un apporto di 90 g/die di proteine, modicamente ipolipidica, frazionata, a scarso residuo, per arrivare a circa 1800-2000 kcal/die, generalmente in terza, quarta settimana. I consigli utili da seguire li abbiamo riassunti in **Tabella 5**.

Gli interventi restrittivo-malassorbitivi consentono una perdita di peso più significativa e duratura rispetto ai restrittivi e risolvono con maggiore efficacia e rapidità le comorbidità associate alla grave obesità. Tuttavia oltre alle complicanze riportate in **Tabella 6**, comportano un maggior rischio di carenze nutrizionali (**Tabella 7**), conseguenza del malassorbimento di macro e micro nutrienti, che richiedono un accurato monitoraggio.

Complicanze clinico-metaboliche più frequenti:

- a) **Anemia** generalmente secondaria a sideropenia e più raramente a carenza di folati o vitamina B12. Si corregge con una periodica terapia marziale per endovena, poiché il ferro per os è mal tollerato<sup>(7)</sup>.
- b) **Malnutrizione proteica** insorge nei pazienti che non rispettano il programma nutrizionale proposto, si può risolvere con un'integrazione di miscele iperproteiche per via enterale o nei casi più gravi per via parenterale<sup>(8,9)</sup>.

c) **Demineralizzazione ossea** può manifestarsi tra il secondo e il quinto anno post intervento. Il monitoraggio trimestrale di calcio ionizzato, 25 idrossivit. D sierica, calciuria e fosfaturia delle 24 ore, ci permette di rilevare precocemente un potenziale stato carenziale di calcio, per correggere il quale ricorriamo alla somministrazione di vit. D intramuscolo, in alcuni casi anche associata a supplementazione calcica<sup>(7,10)</sup>.

d) **Neuropatia** Rara, da carenza di vitamine del gruppo B.

e) **Emeralopia** per la cui prevenzione è utile un supplementazione di vit. A.

f) **Deficit di oligoelementi** abbastanza rari correggibili con supplementazione per os, eccezionalmente per via endovenosa.

Abbiamo riportato in **Tabella 7** le principali complicanze, proponendo una flow chart per sintetizzare la tipologia d'interventi da adottare.

### La terapia farmacologica post intervento CB prevalentemente malassorbitiva

Si osserva in tutti i pazienti un ridotto assorbimento farmacologico (estrogenico, antiipertensivo, antibiotico, ecc.), successivo alle modifiche dell'anatomia intestinale (riduzione della superficie assorbente, riduzione del tempo di contatto del bolo alimentare con i succhi digestivi), che richiede pertanto una somministrazione per via im, ev o transdermica, soprattutto nei primi sei-nove mesi dall'intervento, per garantirne l'efficacia terapeutica. È noto infatti che dopo tale periodo si assiste ad una serie di modifiche dell'intestino funzionale residuo, fenomeno meglio noto con il termine di "iperplasia reattiva" responsabile del recupero di alcune funzioni tra cui quella assorbitiva. Tutti gli studi hanno infatti riportato una ipertrofia della mucosa del piccolo intestino, rispetto alla mucosa dell'ansa esclusa. Istologicamente nel tratto funzionante si osserva nell'85% dei casi un significativo incremento in lunghezza dei villi nel digiuno e nell'ileo, ed una aumentata profondità delle cripte dell'ileo rispetto alla stessa mucosa pre-intervento. Al contrario un'atrofia dei villi ed una ipotrofia delle cripte viene osservata nel digiuno e nell'ileo del tratto escluso.

### Conclusioni

Il successo della CB prevede oltre la scelta del giusto candidato l'organizzazione di uno scrupoloso follow-up, altrimenti rende inefficace l'atto chirurgico. In

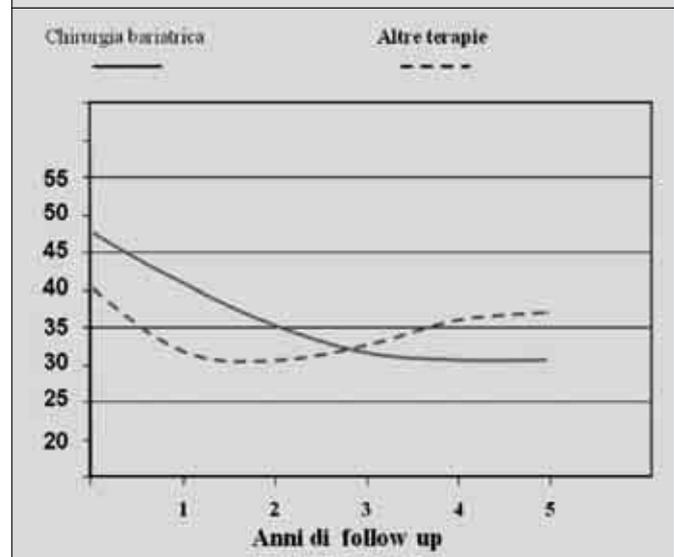
tale programma il counseling nutrizionale è utile per modificare le abitudini alimentari, definire nuovi obiettivi, raggiungibili e sostenibili nel campo dell'alimentazione e dello stile di vita per accrescere le proprie capacità di affrontare situazioni nutrizionali difficili. La complessità dei controlli post operatori impone un team plurispecialistico che può essere garantito solo in ospedali ad alta specialità. Ne deriva che solo alcuni centri ospedalieri hanno le premesse per dedicarsi con successo a tali interventi, spesso gravati da inevitabili complicanze. L'intervento chirurgico è solo il primo atto che se non supportato da uno scrupoloso monitoraggio delle condizioni clinico-metaboliche e psicologiche, riduce inevitabilmente la sua efficacia e perde la sua affidabilità. Da non dimenticare che la chirurgia bariatrica non è una chirurgia salvavita quindi richiede per essere affrontata un atto di coraggio da parte del medico che porta con sé una indubbia responsabilità ma anche la pregiudiziale negazione dell'atto chirurgico non è esente da colpe.

## Bibliografia

1. Samplis J. S., Liberman M., Auger S. et al. *The impact of weight reduction surgery on health-care costs in morbidly obese patients*. *Obes Surg.*; 14: 939-47, 2004
2. Christou N.V., Samplis J.S., Liberman M. *Surgery decreases long-term mortality in morbidly obese patients*. *Ann. Surg.* 240 416-24, 2004
3. Nicolai A., Taus M., Busni D., Petrelli M. *Il Trattamento chirurgico della grande obesità*. In *Dietetica e Nutrizione Clinica, terapia e organizzazione* pag 539-554, ed Il Pensiero Scientifico 2007-2012
4. Nicolai A, Ippoliti C, Petrelli MD. *Laparoscopic Adjustable Gastric Banding: essential role of psychological support*. *Obes. Surg.* 2002; 12: 857-863
5. Nicolai A. Petrelli M., Giambenedetti M., Luciola R., Piergiovanni M., Tucci M. A., Taus M. *Il Follow-up in "La chirurgia bariatrica una scelta complessa"* pag 102-107 ed Errebi Grafiche Ripesi-Falconara 2006.
6. Nicolai, Taus, D. Busni, C. Ippoliti, M. D. Petrelli *Learning from fourteen-year experience with laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB)*. *Nutritional Therapy & Metabolism* 2011; 29 (2): 95-101
7. Xanthakos, S.A. *Nutritional deficiencies in obesity and after bariatric Surgery*. *Pediatr. Clin. North Am.* **2009**, *56*, 1105-1121.
8. Nanni G., Balduzzi G. F., Capoluogo R. et al.: *Biliopancreatic Diversion: Clinical Experience*. *Obes. Surg* 1997, *7*. 26-29.
9. Scopinaro N., Marinari G. M., Pretolesi F. et al.: *Energy and nitrogen absorption after biliopancreatic diversion*. *Obes Surg* 2000, *10*: 436-441.
10. Fujioka K. *Follow-up of nutritional and metabolic problems after bariatric surgery*. *Diabetes Care* 2005; *28*: 481-484
11. Levi AC, Borghi F, Petrino R, Bargoni A, Fronticelli CM, Gentilli S. *Modifications of the trophism of intestinal mucosa after intestinal and bilio-pancreatic diversion in the rat*. *Ital J Gastroenterol.* 1991 May; *23* (4): 202-7.

12. Stock-Damgé C, Aprahamian M, Raul F, Marescaux J, Scopinaro N *Small-intestinal and colonic changes after biliopancreatic bypass for morbid obesity*. *Scand J Gastroenterol.* 1986 Nov; *21* (9): 1115-23.

**Figura A.** Trend della spesa sanitaria in pz sottoposti a chirurgia bariatrica vs controlli



**Tabella 1.** Follow up della Chirurgia Bariatrica Restrittiva

|  | 1 mese | 3 mesi | 6 mesi | 12 mesi | 18 mesi | 24 mesi |
|--|--------|--------|--------|---------|---------|---------|
| Visita nutriz.   | X      | X      | X      | X       | X       | X       |
| Es. ematoch., metab. proteico, glucidico, lipidico, es.urine | X      | X      | X      | X       | X       | X       |
| Elettrol/vitam.  | X      | X      | X      | X       | X       | X       |
| Dosaggi ormonali   |        | X      | X      | X       | X       | X       |
| Ecografia alto addome, BIA/DEXA, CI, polisonnografia         |        |        |        | X       |         | X       |
| Rx transito prime vie  |        |        |        | X       |         | X       |
| EGDS   |        |        |        |         |         | X       |

**Tabella 2.** Follow up della Chirurgia Bariatrica Restrittivo-Malassorbitiva

|  | 1 mese | 3 mesi | 6 mesi | 12 mesi | 18 mesi | 24 mesi |
|--|--------|--------|--------|---------|---------|---------|
| Visita nutriz.                                     | X      | X      | X      | X       | X       | X       |
| Es. ematoch., metab. proteico, glucidico, lipidico | X      | X      | X      | X       | X       | X       |
| Elettrol/vitamine                                  | X      | X      | X      | X       | X       | X       |
| Dosaggi ormonali                                   |        | X      | X      | X       | X       | X       |
| Ecografia alto addome, BIA, CI, polisonnografia    |        |        |        | X       |         | X       |
| MOC  |        |        |        | X       |         | X       |
| EGDS   |        |        |        |         |         | X       |

**Tabella 3. Raccomandazioni post chirurgia restrittiva**

- Masticare lentamente e a lungo per tritare bene i cibi che passeranno più facilmente attraverso il neostoma.
- Il pasto deve essere consumato in 25-30 minuti per evitare la dilatazione della tasca gastrica superiore, che può provocare vomito.
- Non assumere liquidi durante i pasti.
- Consumare cibi ben cotti, non carbonizzare le parti esterne, rende difficile la digestione.
- Non assumere alimenti liquidi o cremosi ad alto potere calorico (budini, creme, gelati, mascarpone, ecc.)

**Tabella 4. Principali complicanze post CB Restrittiva**

| COMPLICANZE  | TRATTAMENTO  |
|--|--|
| MRGE*  | terapia antisecretiva gastrica, riduzione della calibrazione del BGR |
| Disconnessione sistema                                   | chirurgica   |
| Penetrazione transmurale BGR                             | chirurgica   |
| Decubito port  | chirurgica   |
| Stenosi neopiloro  | dilatazioni endoscopiche/chirurgica                                  |
| Erosione parete stomaco e penetrazione benderella Marlex | endoscopica/chirurgica   |
| Fistola gastro-gastrica                                  | chirurgica   |

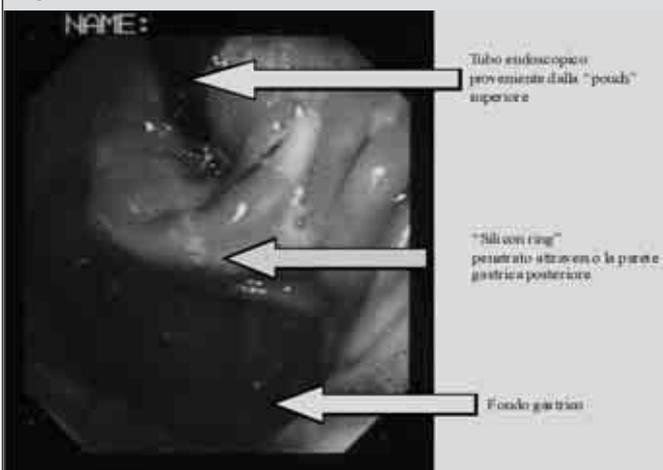
\*MRGE malattia da reflusso gastro-esofageo

**Figura 1. Esofagite da reflusso**



**Figura 2. Iniziale decubito del port**

**Figura 3. Penetrazione transmurale del BGR**



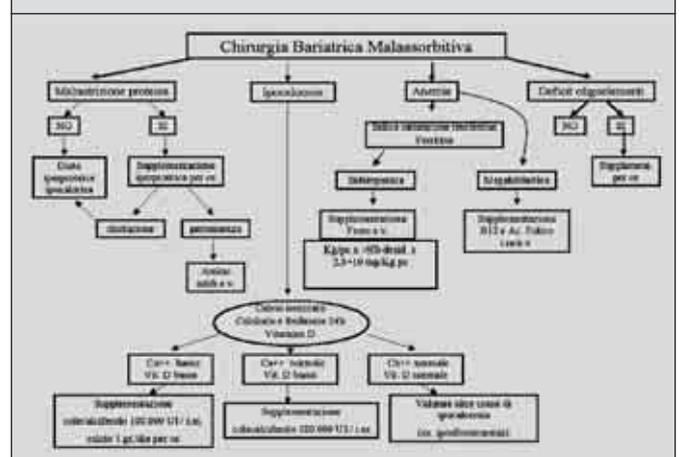
**Tabella 5. Raccomandazioni post chirurgia restrittivo-malassorbitiva**

- Evitare latte, derivati e cibi ricchi in fibra per il rischio di diarrea e coliche addominali.
- Evitare cibi ad elevato contenuto di ossalati (max 50 mg/die) per il rischio di litiasi renale.
- Evitare assunzione di zuccheri semplici per il rischio di Dumping Syndrome.

**Tabella 6. Principali complicanze post CB Restrittivo/Malassorbitiva**

| COMPLICANZE                     | TRATTAMENTO   |
|---------------------------------|---|
| Dumping syndrome                | dieta frazionata senza zuccheri semplici                    |
| Malnutrizione proteica          | dieta iperproteica o terapia parenterale                    |
| Alvo multiplo/feci maleodoranti | dieta, probiotici e/o metronidazolo/neomicina               |
| Anemia sideropenica             | terapia marziale ev   |
| Ulcera anastomotica             | terapia antisecretiva gastrica                              |
| Demineralizzazione ossea        | somministrazione vit.D im e/o supplementazione calcio os/ev |
| Fistole, occlusioni, deiscenze  | chirurgica  |

**Tabella 7. Principali complicanze legate al malassorbimento**



## GRUPPO DI STUDIO INTERASSOCIATIVO ADI - AMD - SID NUTRIZIONE E DIABETE

S. Leotta<sup>1</sup>, G. Fatati<sup>2</sup>, P. Foglini<sup>3</sup>, G. Forlani<sup>3</sup>, G. Marelli<sup>3</sup>, G. Pipicelli<sup>2</sup>, F. Tomasi<sup>2</sup>, I. Zavaroni<sup>4</sup>, P. Tessari<sup>4</sup>, M. Parillo<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Coordinatore, <sup>2</sup> ADI, <sup>3</sup> AMD, <sup>4</sup> SID

Il Gruppo di studio interassociativo ADI-AMD-SID "Nutrizione e Diabete" ha lavorato nel biennio 2011-2013 alla revisione delle Raccomandazioni Nutrizionali per il Diabete Mellito, la cui versione precedente era stata redatta nel 2004 dal Gruppo di Studio ADI-AMD.

Proseguendo il mandato dei Consigli direttivi delle tre società, l'attività del gruppo è stata indirizzata all'elaborazione di un documento fruibile non solo a medici ma a tutti gli operatori coinvolti nella gestione delle problematiche in ambito della nutrizione del paziente diabetico. L'elaborato vuole essere un completamento e approfondimento delle indicazioni nutrizionali illustrate negli Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito.

Il progetto di revisione delle raccomandazioni nutrizionali ha visto coinvolte diverse figure professionali nell'ambito delle tre società: il gruppo di lavoro nasce come gruppo multidisciplinare con il compito di elaborare le raccomandazioni condivise per gli ambiti specifici, giudicati prioritari. Per questo è stata utilizzata la metodologia di consensus panel per la elaborazione di un documento in cui il livello delle prove scientifiche alla base di ogni raccomandazione prodotta è stato classificato secondo quanto previsto dal Piano Nazionale delle Linee Guida 2002.

In una serie di incontri, a partire dal primo del 9 ottobre 2011 tenutosi in occasione del Convegno Panorama Diabete a Riccione, sono state gettate le basi dell'attività del gruppo di lavoro sulle raccomandazioni nutrizionali, coordinato da G. Marelli. Nell'incontro di Riccione, in presenza dei responsabili scientifici S. Leotta e P. Foglini, sono state identificate le tematiche specifiche da affrontare e revisionare, la costruzione della bozza del lavoro, la suddivisione del lavoro e il coinvolgimento di altri esperti del settore della nutrizione per la stesura finale.

Il secondo incontro organizzato il 12/03/2012 a Roma, aveva la finalità di definire le caratteristiche tecniche del documento, le eventuali problematiche emerse nel periodo intercorso dalla prima riunione programmatica, soprattutto relativamente ad alcuni argomenti emergenti di grande attualità nel contesto della nutrizione e diabetologia.

Alcuni argomenti, sono stati affrontati nel Workshop

interassociativo ADI-AMD tenutosi a Firenze durante il XX Convegno Nazionale ADI del 8-10 novembre 2012.

In particolare:

- Diete a diverso contenuto di carboidrati
- Le diete nel paziente diabetico extracomunitario. Particolare evidenza è stata posta al problema attuale delle varie etnie presenti sul territorio nazionale, riflesso della sostanziale modificazione della realtà assistenziale italiana. A questo argomento il gruppo ha dedicato un capitolo autonomo nella stesura finale.
- Dieta nel paziente diabetico anziano. Argomento che ha suscitato grande interesse, con la disamina delle criticità e trattamento dell'obesità sarcopenica in una fascia di età che oggi è in notevole espansione.
- Alimenti per diabetici e nutraceutici. Il gruppo ha condiviso la valutazione delle normative che regolamentano la produzione di quegli alimenti di larga diffusione che presentano in etichetta la dicitura "alimenti per diabetici", valutandone sia le caratteristiche nutrizionali che gli aspetti funzionali.
- Celiachia e diabete

In occasione del 5th International Mediterranean Meeting - Nutrition and Metabolism - Nu.Me. "Update Diabete, Obesità e Nutrizione Artificiale" tenutosi a Terni 18-20 Aprile 2013, il gruppo ha presentato in sessione plenaria il lavoro svolto nell'elaborazione del documento con approfondimenti dei seguenti argomenti:

- I macronutrienti
- Spesa energetica e counting dei carboidrati
- Il diabetico anziano
- Il diabetico extracomunitario

L'incontro di Terni ha segnato un momento di grande impegno del Gruppo in ambito societario con la presentazione del documento alla Scuola di Formazione dell'AMD. Sono state condivise le diverse strategie di intervento nutrizionale, tra cui un ruolo di primo piano spetta alle diete a diverso contenuto di carboidrati.

In occasione del XIX Congresso Nazionale AMD che si è svolto a Roma dal 29 maggio al 1 giugno 2013 sono state presentate le raccomandazioni.

Per il futuro si è pensato a una programmazione di

azioni specifiche finalizzate all'implementazione e capillarizzazione delle raccomandazioni nutrizionali in ambito nazionale:

- Incontri regionali del gruppo interassociativo
- Selezione di argomenti e identificazione di tematiche da affrontare sul territorio per la condivisione delle raccomandazioni

Negli ultimi anni si è assistito ad un'intensa attività

scientifica nel contesto della gravidanza e delle problematiche correlate al diabete. In questa prospettiva e in considerazione del crescente interesse delle società, il gruppo sarà impegnato anche nella revisione delle Raccomandazioni Nutrizionali per il Diabete e Gravidanza. Il lavoro sarà condotto nell'ambito del gruppo da G. Fatati e F. Tomasi (ADI) G. Marelli e P. Foglini (AMD) A. Lapolla e P. Tessari (SID).

# NUTRIGENOMICA NELL'OBESITÀ: UNA DIETA PER MODULARE L'INFIAMMAZIONE E LO STRESS OSSIDATIVO

G. Fatati

Unità di Diabetologia, Dietologia e Nutrizione Clinica, Az Osp. S. Maria Terni

## Introduzione

Eugenio Del Toma, non molto tempo fa ha avuto modo di affermare che: *l'intuizione che il modo di alimentarsi svolgesse un ruolo essenziale sullo stato di salute faceva già parte della medicina ippocratica ma si è tramutata in certezza e corollario statistico soltanto dopo i grandi studi epidemiologici del secolo scorso. Tuttavia è soprattutto con l'avvento delle moderne tecnologie ed in particolare con lo studio delle funzioni del DNA, con l'identificazione della sua struttura ed il sequenziamento del genoma umano che le antiche dottrine hanno trovato conferme o smentite obiettive. Con l'avvento della biologia molecolare è stato possibile, infatti, approfondire l'influenza diretta dei nutrienti sull'espressione genica e già nel 1999 Dean Della Penna ha gettato le basi della genomica nutrizionale coniando, per primo, il termine "nutrigenomica" a cui hanno fatto seguito altri neologismi "omici", forse poco accattivanti ma appropriati come proteomica, trascrittomica, metabolomica. Da allora i progressi sono stati notevoli, forse non meno stupefacenti di quelli dell'elettronica e dei computer ma non sono state da meno anche le intrusioni commerciali, tanto da legittimare un titolo del tipo "Speranze e truffe all'alba della Nutrigenomica"!* In questo breve report, che non potrà essere esaustivo di un argomento tanto vasto, cercherò di puntualizzare alcuni concetti base assolutamente necessari per cominciare a capire un campo di ricerca apparentemente molto vicino alla nutrizione ma non ai nutrizionisti clinici. A tal fine inizierò dalle definizioni più semplici per arrivare a concetti un po' più complessi.

## Nutrigenomica: definizione

La nutrigenomica è una scienza che studia come il cibo sia in grado di intervenire sul DNA, per attivare quei geni che intervengono per impedire che insorgano nell'organismo alcune patologie o più semplicemente è la scienza deputata a studiare le interazioni fra geni specifici e nutrienti. Con il termine nutrigenetica, invece, si intende l'individuazione di eventuali variazioni genetiche che si traducono in una rispo-

sta anomala, cioè differente rispetto alla popolazione generale, dell'organismo rispetto all'introduzione di particolari alimenti; la nutrigenomica, invece, descrive i cambiamenti nell'espressione genica che vi possono essere in seguito a un intervento nutrizionale specifico e mirato. Quando nel 2000 si è imposta come nuovo campo di ricerca, gli scienziati hanno ritenuto che la nutrigenomica avrebbe un giorno determinato grandi cambiamenti nella produzione, nella trasformazione e nel consumo degli alimenti. Questa scienza presentava anche la potenzialità di portare all'elaborazione di diete personalizzate specifiche per il corredo genetico dei singoli soggetti. In questo senso, la disciplina si dimostra promettente e ci si aspetta che migliori le condizioni di salute e prevenga malattie quali il diabete, l'obesità, le patologie cardiovascolari e il cancro. Troppo a lungo i principi alimentari sono stati studiati solo come fonti energetiche o cofattori del metabolismo cellulare e soltanto dopo l'ingresso della biologia molecolare nei laboratori si è potuta individuare, almeno in parte, l'influenza diretta dei nutrienti sull'espressione genica. Al contempo, la nutrigenomica solleva molte questioni etiche riguardanti gli aspetti di riservatezza connessi con diete e alimenti personalizzati, con la sperimentazione genetica e con i costi potenzialmente elevati dei nuovi alimenti funzionali. Per rispondere a queste preoccupazioni etiche, la NuGO (European Nutrigenomics Organisation: linking genomics, nutrition and health research), una rete di eccellenza europea finanziata a titolo del Sesto programma quadro per la ricerca (6°PQ) dell'Unione europea, ha elaborato una relazione che riporta 19 linee guida in materia di bioetica. Gli orientamenti in questione riguardano aspetti di categorie quali il consenso informato, le informazioni relative al genotipo (tra cui i criteri di divulgazione dei risultati del genotipo ai partecipanti), le biobanche, nonché l'utilizzo e lo scambio di campioni di dati. Sono inoltre accompagnati da riferimenti a documenti ufficiali e giuridici pertinenti dell'Unione europea e dei singoli paesi europei. La relazione include inoltre un elenco di definizioni, una serie di documenti standard scelti quali esempi della buona pratica in operazioni come la richiesta del consenso informato e un elenco dei

corsi di formazione di bioetica disponibili in Europa. Le linee guida si fondano su principi oggetto di interesse generale all'interno dell'Unione europea e si conformano alle norme giuridiche stabilite in diverse direttive comunitarie. Tuttavia gli autori sottolineano che esse non costituiscono un documento con validità giuridica e che l'approvazione etica per la ricerca nutrigenomica dipenderà dalle norme giuridiche dei singoli Stati membri. Le linee guida della NuGO potrebbero, però, essere impiegate quale punto di partenza per i ricercatori e le parti interessate ai principi etici inerenti alla ricerca genomica basata sulla popolazione. La NuGO invita inoltre gli utenti ad aggiungere esempi e commenti basati sull'esperienza di ciascuno al fine di indirizzare gli ulteriori sviluppi delle linee guida. Attraverso la loro applicazione, queste linee guida contribuiranno all'armonizzazione dell'etica in materia di ricerca nutrigenomica umana in Europa. Tra i tanti ricercatori che hanno scritto su questo argomento è indispensabile citare David Mutch che ha scritto che la nutrigenomica e la nutrigenetica sono due facce della stessa medaglia. In un articolo del 2005 fornisce una definizione chiara e comprensibile dei due termini che riporto integralmente nella lingua originale. *Nutrigenomics aims to determine the influence of common dietary ingredients on the genome, and attempts to relate the resulting different phenotypes to differences in the cellular and/or genetic response of the biological system. More practically, nutrigenomics describes the use of functional genomic tools to probe a biological system following a nutritional stimulus that will permit an increased understanding of how nutritional molecules affect metabolic pathways and homeostatic control. Nutrigenetics, on the other hand, aims to understand how the genetic makeup of an individual coordinates their response to diet, and thus considers underlying genetic polymorphisms.*

### Profilo genetico e stile alimentare

Le conseguenze del nostro stile alimentare dipendono dal profilo genetico, specifico di ogni individuo, ma anche l'avverarsi del destino trascritto nei geni può essere, a sua volta, rallentato o anticipato dallo stile alimentare; seguendo questo ragionamento non è difficile immaginare con quanto entusiasmo i ricercatori si siano impegnati in questo settore e soprattutto nello studio delle basi molecolari dell'interazione tra i componenti individuali del cibo da una parte e il genoma e il metabolismo del singolo individuo dall'altra. Esistono predisposizioni razziali, etniche e familiari,

nella risposta a determinati nutrienti e ciò spiega perché le risposte cliniche, ad esempio ai fitoestrogeni o alla soia, siano notevolmente diverse nelle donne indiane rispetto alle donne europee. La nutrigenomica con lo studio dei polimorfismi (piccole ma effettive differenze nella sequenza aminoacidica dei geni) fornisce delle spiegazioni plausibili sulla diversa efficacia clinica di prodotti legittimati, almeno in apparenza, da studi e casistiche non casuali. La Scienza della Nutrizione ha lo scopo di capire il ruolo dei nutrienti e di altri componenti della dieta nello stato di salute o malattia dell'uomo lungo tutto il ciclo di vita cercando la caratterizzazione dei nutrienti, la biochimica e fisiologia del loro metabolismo, delle vie di segnale e del loro ruolo nell'omeostasi. In questo percorso le nuove acquisizioni scientifiche e lo studio degli errori del metabolismo presenti fin dalla nascita possono portare ad una migliore comprensione dei primi meccanismi di interazione gene-nutriente. Oggi si è fatta avanti l'ipotesi secondo la quale le patologie croniche sono provocate da un insieme di varianti genetiche che contribuiscono allo sviluppo della malattia. La complessità di queste interazioni genetiche ha reso difficile per gli studi di epidemiologia molecolare localizzare i geni associati alle malattie croniche. I nutrienti possono avere un effetto diretto e indiretto sull'espressione genica: esempio tipico di fattori di trascrizione sensibili ai nutrienti sono i PPARs che giocano un ruolo chiave nella eziopatogenesi della Sindrome Metabolica. acidi grassi quali: palmitico oleico, linolenico, arachidonico, linoleico e gli eicosanoidi, sono ligandi per i recettori nucleari PPAR che quindi si comportano come sensori per ac. Grassi. Anche la vitamina A è in grado di legare direttamente recettori nucleari e influenzare l'espressione genica (regolazione diretta). I recettori nucleari SREBPs (sterol regulatory element binding proteins) vengono attivati da proteasi a loro volta regolate da condizioni quali:

- a) bassi livelli di oxysterols;
- b) cambiamenti nel rapporto insulina/glucosio
- c) presenza di ac.grassi e PUFA.

In questo caso possiamo parlare di regolazione indiretta. Alcuni esempi di fattori di trascrizione sensibili ai nutrienti sono riportati nella tabella n 1 (Tabella 1).

### I recettori del gusto

Il piacere dell'alimentazione è indissolubilmente legato al gusto comunemente descritto come il senso che permette la definizione qualitativa di una sostanza in base al sapore, ovvero il senso per mezzo del

quale si percepiscono i sapori. Storicamente viene accettato che i principali tipi di gusto (sapore) percepiti sono quattro (acido, amaro, salato e dolce) e che dai recettori gustativi situati nel cavo orale partono i segnali che poi saranno elaborati a livello cerebrale. Nel 1908 il fisiologo giapponese Ikeda isolò dalle alghe kombu, comunemente usate nella cucina orientale, un componente particolare che definisce umami, cioè sapore in lingua giapponese; chimicamente tale componente è il glutammato. La percezione del gusto umami presenta delle difficoltà perché non avviene immediatamente ma da dopo qualche tempo che il cibo è in bocca ed è massima dopo la deglutizione; inoltre è indifferente tra cibo cotto e crudo. La recente identificazione di due famiglie di recettori per il gusto dolce (T1Rs) e amaro (T2Rs) ha consentito di capire i complessi meccanismi che regolano tale sensazione. I recettori per il gusto dolce fanno parte della famiglia dei recettori transmembrana associati alle proteine G e non possono funzionare singolarmente e ci differenziano, ad esempio, dai topi che non percepiscono il gusto di alcuni dolcificanti. I topi non percepiscono come dolce l'aspartame e il ciclamato; sostituendo il recettore T1R2 del topo con quello umano, questi eterodimeri possono essere attivati dalle sostanze a cui erano precedentemente insensibili. La scoperta di recettori per il gusto dolce presenti nelle vicinanze della beta cellula pancreatica in grado di alterare l'asse ormonale entero endocrino ha incrinato alcune certezze. Contemporaneamente la scoperta di recettori per il gusto amaro a livello polmonare ha destato enorme interesse. I recettori del gusto presenti nei polmoni sono gli stessi di quelli della lingua, dove però sono disposti in gruppi e mandano segnali al cervello. Quelli dei polmoni non sono invece raggruppati e non inviano segnali al cervello, pur reagendo alle sostanze amare ma soprattutto sono in grado di dilatare le vie aeree più profondamente di qualsiasi altro farmaco per il trattamento dell'asma o della broncopneumopatia cronica ostruttiva. Sulla lingua - insieme alle zone deputate a percepire il dolce, il salato, l'amaro, l'acido e il quinto gusto chiamato umami - abitano anche delle papille dedicate agli alimenti "fat". Non solo: le nostre scelte dietetiche potrebbero essere condizionate da un particolare gene, il CD36, che regola la sensibilità ai sapori grassi. Più questo gene è attivo, e quindi più proteina CD36 viene prodotta, e maggiore è la sensibilità al gusto "fat". Al contrario, esiste una variante "pigra" del gene che riduce la sensibilità ai grassi, spingendo dunque a mangiarne di più per soddisfare il palato, ipotizzano i ricercatori. Una mutazione "sfortunata",

ad alto rischio obesità, che interesserebbe fino al 20% della popolazione: una persona su 5. In realtà sembrerebbe che l'atto alimentare possa essere influenzato anche dal recettore GPR 120 che una volta venuto in contatto con gli acidi grassi a catena lunga è in grado di stimolare la secrezione di GLP1 e l'attrazione per i cibi dolci. In conclusione i recettori per il gusto "fat" influenzerebbero in modo integrato l'assunzione di grassi e di zuccheri. È interessante notare come una corretta funzionalità di tali recettori sia in grado di influenzare in modo positivo il sistema infiammatorio e l'insulino resistenza ed, infine, il fatto che in roditori predisposti all'obesità è alterato il segnale Cammediato.

---

### Obesità e infiammazione

L'obesità e l'infiammazione cronica associata sono cofattori nell'avviare uno stato di insulino-resistenza (IR). Fattori chemiotattici quali MCP - 1 e MIF e le citochine IL- 6 , TNF-a e IL-1b, sono secreti dalle cellule immunitarie comprese le cellule dendritiche, cellule T e i macrofagi richiamati nel tessuto adiposo (AT). Il metabolismo disfunzionale dell'AT porta ad un aumento della circolazione degli acidi grassi liberi, avviando un processo infiammatorio a cascata. Nella Fig. 1 è descritta una ipotesi integrata che prova a coniugare le varie evidenze scientifiche al fine di giungere ad una eziopatogenesi unitaria, dell'obesità, della Sindrome Metabolica e del Diabete di Tipo 2. Certamente un ruolo importante dal punto di vista nutrigenomico lo ribestono gli acidi grassi e il microbiota intestinale (IM). Gli acidi grassi sono in grado di attivare in qualche modo il processo infiammatorio ma lo stesso microbiota può fare altrettanto. Se poi consideriamo che i grassi della dieta possono influenzare il microbiota ma che anche il microbiota sembrerebbe in grado di influenzare i comportamenti alimentari ci rendiamo conto di quanta complesso e degno di attenzione sia questo argomento.

---

### Conclusioni

Sono stati compiuti diversi studi per capire se l'obesità, patologia epidemica del nostro tempo, possa essere trattata con regimi alimentari specifici per il singolo, in modo da influenzarne in senso negativo il peso e in senso positivo lo stato di salute. I progressi della nutrigenomica ci porteranno a comprendere sempre meglio in che modo un alimento, o meglio un particolare stile alimentare, interferisce nel funzionamento dell'organismo a livello molecolare;

tutto ciò ha però, fin da ora, i suoi possibili risvolti commerciali e mistificatori. Del Toma, alcuni anni fa, aveva manifestato i suoi dubbi scrivendo che alcune aziende non soltanto americane hanno puntato sul business ed hanno già realizzato dei kit nutrigenomici, cioè dei questionari ed un'analisi del DNA che per il momento non giustificano le supposizioni dietetiche formulate in cambio di qualche centinaio di dollari. Al riguardo ha anche sottolineato che Gregory Kutz, Direttore della sezione Special Investigations del GAO (US Government Accountability Office) aveva precisato che "si tratta di predizioni senza alcun valore medico e scientifico e così ambigue nella formulazione che in realtà non forniscono alcuna informazione al consumatore che paga cifre importanti praticamente per nulla". Nel 2009 Timothy Caulfield in una review dal titolo esplicativo "Nutrigenomics Patents and Commercialization: Old Wine in a New Bottle?" ha ribadito le stesse perplessità concludendo che "while the patenting issues do not seem unique or particularly worrisome in the context of nutrigenomics, the early commercialization of testing is cause for concern and worthy of careful policy consideration". Queste affermazioni non ci devono far sottovalutare il ruolo che la nutrigenomica può avere nel costringerci a valutare la eziopatogenesi dell'obesità in modo integrato evitando il tunnel cognitivo che ci porta a essere tanto attenti a singoli esperimenti e/o ricerche da dimenticare l'ambiente che ci circonda. La genomica è stata affiancata rapidamente da nuove branche della biologia ad essa affini per modalità di approccio alla ricerca: il nome di tali scienze è stato modellato sul suffisso -omica derivato proprio da "genomica". È nata così la proteomica che si occupa dell'insieme di tutte le proteine di un organismo, con l'obiettivo di determinarne la sequenza, la funzione, la struttura tridimensionale e le interazioni, la trascrittomiche che si occupa dell'espressione dei geni e infine la metabolomica che si occupa del metabolismo, individuando ad esempio la quantità di diversi metaboliti, nonché l'attività degli enzimi. La trascrittomiche studia l'insieme degli RNA messaggeri di una cellula chiamato anche trascrittoma. Dagli RNA messaggeri, attraverso il processo di traduzione, derivano le proteine di cui sono costituiti gli organismi viventi. Le conoscenze acquisite attraverso questo nuovo approc-

cio scientifico consentono importanti deduzioni pratiche. La Dieta mediterranea, ad esempio, apporta un vantaggio alla nostra salute influenzando la risposta trascrittomiche dei geni che influenzano il rischio cardiovascolare. Il futuro sembra, dunque, più roseo di quanto appariva ieri.

## Bibliografia essenziale

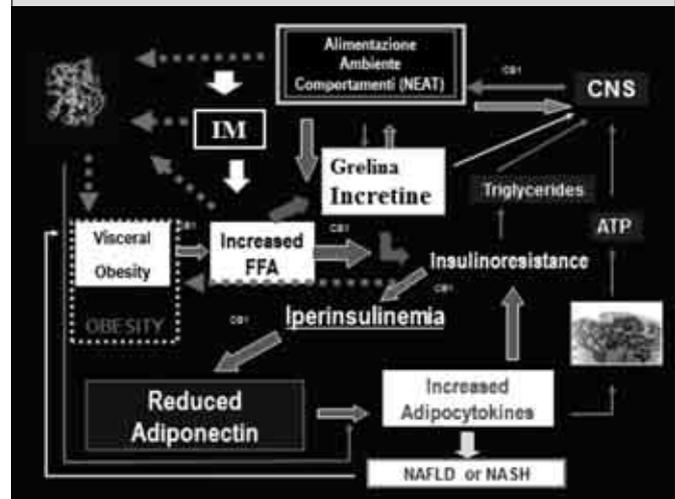
1. Del Toma E: Le premesse realizzabili della Nutrigenomica. In Atti del 9° Corso Annuale ADI Marche - Ancona, 24 -11-2006: Nutrizione, Prevenzione, Obesità
2. Mutch DM, Wahli W, Williamson G: Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition. *The FASEB Journal*. 2005; 19: 1602-1616.
3. Fatati G: *Dietetica e Nutrizione Clinica*. Il Pensiero Scientifico Ed. Roma 2007.
4. Arkadianos I, Valdes AM, Marinos E, Florou A, Gill RD, Grimaldi KA: Improved weight management using genetic information to personalize a calorie controlled diet. *Nutrition Journal* 2007; 6: 29-37
5. Caulfield T: Nutrigenomics Patents and Commercialization: Old Wine in a New Bottle? *OMICS A Journal of Integrative Biology* 2009; 13: 63-7
6. Young RL, Chia B, Isaacs NJ, Ma J, Khoo J, Wu T, Horowitz M, Rayner CK: Disordered Control of Intestinal Sweet Taste Receptor Expression and Glucose Absorption in Type 2 Diabetes. *Diabetes* October 2013 62: 3532-3541;
7. Martin C, Passilly-Degrace P, Chevrot M, Ancel D, Sparks SM, Drucker DJ, Besnard P: Lipid-mediated release of GLP-1 by mouse taste buds from circumvallate papillae: putative involvement of GPR120 and impact on taste sensitivity. *J Lipid Res*. 2012 Aug 19.
8. Talukdar S: Targeting GPR120 and other fatty acid-sensing GPCRs ameliorates insulin resistance and inflammatory diseases. *Trends Pharmacol Sci*. 2011 Sep; 32 (9): 543-50
9. Abdoul-Azize S, Atek-Mebarki F, Bitam A, Sadou H, Koceir EA, et al. (2013) Oro-Gustatory Perception of Dietary Lipids and Calcium Signaling in Taste Bud Cells Are Altered in Nutritionally Obesity-Prone *Psammomys obesus*. *PLoS ONE* 8(8): e68532. doi:10.1371/journal.pone.0068532
10. McArdle MA, Finucane OM, Connaughton RM, McMorrow AM, Roche HM: Mechanisms of obesity-induced inflammation and insulin resistance: insights into the emerging role of nutritional strategies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013 May 10;4:52. doi: 10.3389/fendo.2013.00052. eCollection 2013.

**Tabella 1.** Esempi di fattori di trascrizione sensibili ai nutrienti

| Nutrienti     | Composti                    | Fattori di trascrizione   |
|---------------|-----------------------------|---|
| Grassi        | Acidi grassi<br>Colesterolo | PPARs: recettori per fattori di trascrizione legati al metabolismo cellulare; SREBP: sterol regulatory element binding transcription factor 1 |
| Carboidrati   | Glucosio                    | SREBPs  |
| Vitamine      | Vitamina A<br>Vitamina E    | Retinoic X Receptor: RXR<br>Pregnane X Receptor: PXR  |
| Non nutrienti | Flavonoidi                  | Nuclear Factor -kB: fattore di trascrizione   |

11. Kussmann M, Van Bladeren PJ: The Extended Nutrigenomics - Understanding the Interplay between the Genomes of Food, Gut Microbes, and Human Host. *Front Genet.* 2011; 2:21. doi: 10.3389/fgene.2011.00021.
12. Valenzuela R, Espinosa A, González-Mañán D, D'Espessailles A, Fernández V, Videla LA, Tapia G: N-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation significantly reduces liver oxidative stress in high fat induced steatosis. *PLoS One.* 2012; 7(10):e46400. doi: 10.1371/journal.pone.0046400. Epub 2012 Oct 17.
13. Ovadia D: Occhio al gorilla. *Mente e Cervello* 2013; 105: 78-83
14. Castañer O, Corella D, Covas MI, Sorlí JV, Subirana I, Flores-Mateo G, Nonell L, Bulló M, de la Torre R, Portolés O, Fitó M; Montserrat Fito' for the PREDIMED study investigators. In vivo transcriptomic profile after a Mediterranean diet in high-cardiovascular risk patients: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2013 Sep; 98(3):845-53.

**Figura 1.** Eziopatogenesi del Diabete mellito tipo 2: ipotesi integrata



# TERAPIA IPOGLICEMIZZANTE E INFIAMMAZIONE NEL DIABETE MELLITO

F. Muratori, F. Vignati, D. Pellegrino, P. Elli, L. Starnini, A. Beretta, G. Di Sacco

Unità Complessa di Endocrinologia e Diabetologia, UO Semplice Interdipartimentale di Endocrinologia Nutrizione Clinica e Obesità, Unità Complessa di Medicina e Geriatria, Ospedale Sant'Anna di Como

## Introduzione

Le malattie cardiovascolari rappresentano la prevalente complicazione e la maggiore causa di morte prematura nei pazienti con Diabete Mellito di Tipo 2 con un percentuale stimata del 70% di morte attribuibile a queste complicanze<sup>(1)</sup>. La prevenzione dello sviluppo delle complicanze croniche (macro e microvascolari) del diabete è legata ad una precoce strategia terapeutica volta al controllo dei fattori di rischio e tra questi, sulla base di studi che hanno coinvolto un elevato numero di pazienti, è dimostrato che un intensivo controllo della glicemia con riduzione della emoglobina glicata a valori inferiori al 7% permetta di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari maggiori<sup>(2,3)</sup>.

## Obesità, Diabete mellito e infiammazione. Impatto di terapie specifiche per il Diabete sul rischio cardiovascolare e processi infiammatori nel paziente con Diabete di tipo 2

L'obesità è da tempo riconosciuta come il fattore di rischio principale per lo sviluppo del Diabete di tipo 2. È noto che non tutti i soggetti obesi siano insulino-resistenti, ma nella maggioranza dei casi siamo in presenza di un difetto dell'azione dell'insulina. La progressiva perdita dell'ipersecrezione compensatoria betacellulare porta ad un graduale incremento della glicemia, fino alla condizione di ridotta tolleranza glicidica. Nell'obesità umana è ridotto l'effetto stimolante dell'insulina sulla captazione e utilizzazione del glucosio da parte dei tessuti periferici, in particolare modo del muscolo e del tessuto adiposo. La riduzione dell'attività biologica dell'insulina è il risultato di alterazioni a livello recettoriale e post-recettoriale di attivazione del segnale insulinico<sup>(4)</sup>. Al progressivo sviluppo dell'intolleranza glucidica del soggetto obeso contribuisce l'incremento della produzione epatica di glucosio associata ad una riduzione dell'inibizione della gluconeogenesi mediata dall'insulina. La gluconeogenesi è a sua volta sostenuta da un iperafflusso al fegato di acidi grassi liberi che favorisce la sintesi di trigliceridi e di lipoproteine VLDL. Infatti obesità e diabete hanno in comune anche la steatosi epatica. L'insulina promuove la cap-

tazione, l'esterificazione e il deposito degli acidi grassi liberi nel tessuto adiposo. Il risultato della ridotta captazione ed esterificazione degli acidi grassi liberi da parte del tessuto adiposo e della incrementata lipolisi è in definitiva quello di favorire l'afflusso degli acidi grassi liberi in distretti differenti quali fegato, muscolo cuore e pancreas: l'insieme di questi effetti si pone sotto il quadro della lipotossicità<sup>(5)</sup>. Il tessuto adiposo secerne numerosi fattori e ormoni in risposta a stimoli extracellulari e a modificazioni metaboliche. Tra questi fattori alcuni hanno un ruolo chiave nella sviluppo dell'infiammazione anche nei pazienti diabetici; essi vengono denominati adipochine e hanno effetto endocrino, autocrino e paracrino. Il TNF-alfa è ad esempio una citochina secreta dal tessuto adiposo che determina un incremento dell'attività lipolitica da parte dell'adipocita, svolge un ruolo di insulino resistenza inibendo alcune tappe del segnale insulinico quali la fosforilazione del recettore insulinico e, se immesso in circolo, può determinare decremento della sensibilità insulinica e disfunzione endoteliale. A questo livello possiede documentate azioni proinfiammatorie aumentando l'espressione di molecole endoteliali (VCAM1, selectina, IL6) che determinano l'adesione dei monociti all'endotelio della parete arteriosa, favorendo così i processi aterogenetici. Interleuchina 6 determina a sua volta un aumento dell'espressione delle molecole di adesione endoteliale ed è un potente induttore epatico di produzione dei fattori di infiammazione come la proteina C reattiva e il fibrinogeno: livelli elevati di IL-6 sono stati correlati con il rischio di sviluppare malattie cardiovascolari<sup>(6)</sup>. Grande interesse ha poi captato la adiponectina: nell'obesità la sua espressione genica è ridotta, essa inibisce la produzione endogena di glucosio sensibilizzando gli epatociti all'azione dell'insulina. L'adiponectina svolge anche un'azione antiinfiammatoria e antiaterogena a livello del tessuto vascolare e la riduzione dei suoi livelli si associa ad uno stato di infiammazione cronica<sup>(7)</sup>.

Un largo numero di molecole è oggi a disposizione per la terapia del Diabete mellito, ma rimane da chiarire quale sia il reale vantaggio di questi agenti terapeutici nel prevenire nel lungo periodo le malattie cardiovascolari.

## Metformina

In un recente studio condotto in animali non diabetici con steatoepatite NASH, la metformina ha dimostrato di avere un'efficacia nel prevenire e ridurre la steatosi e l'infiammazione riducendo la produzione epatica di PAI-1<sup>(8)</sup>. Sempre la metformina, in uno studio condotto su soggetti non diabetici con NASH, ha ridotto del 20% il volume epatico e ha ridotto i livelli di transaminasi<sup>(9)</sup>. D'altra parte già nel 2001 fu pubblicato uno studio ormai molto citato nel quale si dimostrava che la metformina migliorava la funzione endoteliale nei pazienti diabetici supportando il ruolo della insulino-resistenza nella patogenesi della disfunzione endoteliale nel diabete di tipo 2<sup>(10)</sup>. Inoltre molti studi hanno evidenziato che la metformina possiede azione antitumorale e antiinfiammatoria; è noto che molti dati epidemiologici riportano che il diabete mellito ha un più alto tasso di sviluppo di tumori e che, viceversa, i pazienti diabetici trattati con metformina hanno ridotto il rischio di sviluppo di malattie tumorale<sup>(11)</sup>.

## Inibitori della DPP-4 e GLP-1 agonisti

Il trattamento del diabete mellito tipo 2 basato sulle incretine migliora l'iperglicemia senza causare incremento di peso e il loro impiego nel mondo sta aumentando enormemente

È noto che gli analoghi del GLP-1 possiedono azioni extrapancreatiche in grado di migliorare la disfunzione endoteliale in animali e in pazienti diabetici con malattia cardiovascolare senza resistenza insulinica<sup>(12-13)</sup>. Recentemente Matsubara e coll hanno riportato che gli inibitori della DPP-4 migliorano la disfunzione endoteliale in animali da laboratorio impiegati come modello di aterosclerosi e che questa azione è mediata aumentando l'attività endogena del GLP-1 in associazione alle sue proprietà antinfiammatorie. Questo studio secondo gli autori indicava che l'azione ipoglicemizzante poteva avere benefici effetti sulla malattia endoteliale<sup>(14)</sup>. Lo stesso autore ha recentemente riportato che sitagliptin migliora la disfunzione endoteliale in uno studio condotto su 40 soggetti con malattia cardiovascolare e diabete mellito mal controllato.

Tra gli effetti extraglicemici dei DPP-4 vi è quello di incrementare la sintesi di e-NOS. L'ossido nitrico svolge un importante ruolo nell'omeostasi vascolare inclusa la funzione endoteliale, la proliferazione, l'apoptosi e possiede effetti protettivi nello sviluppo della placca aterosclerotica. Anche questo effetto sembra essere secondario ad un aumento dell'azione

del GLP-1, indotto dal DPP-4 inibitore, a livello dell'endotelio<sup>(15-16-17)</sup>. Un altro effetto extraglicemico degli inibitori DPP-4 è quello di modulare l'attività di molte proteine fra le quali il stromal cell-derived factor-1 alfa (SDF-1 alfa) e il neuropeptide Y. SDF-1 alfa stimola il rilascio dell'endotelial progenitor cells (EPCs) in risposta a eventi ischemici. EPCs svolge funzione protettiva essendo un peptide che stimola la riparazione dell'endotelio e la neoangiogenesi; sitagliptin inoltre aumenta EPCs nel diabete di tipo 2 mediante la stimolazione di SDF-1 alfa<sup>(16)</sup>. Infine, un altro effetto positivo degli inibitori della DPP-4 è quello di inibire l'espressione di mRNA per i fattori pro-infiammatori come interleuchina 6 e il TNF alfa<sup>(17)</sup>. In uno studio recente è stato riportato che un altro inibitore della DPP-4, il linagliptin, riduce la steatosi epatica e migliora la sensibilità insulinica in animali obesi nutriti con dieta ad alto contenuto di grassi. Questo studio potrebbe implicare un ruolo positivo nel trattamento di diabetici con sindrome metabolica<sup>(18)</sup>.

Molti studi condotti con analoghi del GLP-1 hanno evidenziato che liraglutide ed exenatide sono in grado di ridurre i livelli dell'inibitore del plasminogeno tissutale (PAI-1) nei pazienti con diabete mellito<sup>(19-20)</sup>; inoltre, in vitro, liraglutide inibisce l'espressione del TNF-alfa in cellule endoteliali vascolari umane<sup>(21)</sup>: questi dati sono rilevanti in quanto il PAI-1 è coinvolto nella disfunzione endoteliale. In studi pubblicati di recente, è stato riportato che sia exenatide che liraglutide riducono i livelli plasmatici di proteina C reattiva<sup>(22)</sup>. È stato poi riportato che il GLP-1 riduce lo stress ossidativo e migliora la funzione endoteliale nel periodo post-prandiale<sup>(23)</sup>.

Sul British Medical Journal del 10 giugno 2013<sup>(24)</sup> è apparsa un'inchiesta a firma di Deborah Cohen sulla sicurezza dei farmaci basati sulle incretine ripreso anche in un reportage televisivo trasmesso dall'emittente britannica Channel 4. L'autrice, che ha agito in nome del Freedom of Information Act, ha risollevato dubbi sulla possibilità che l'uso dei farmaci DPP4 inibitori e agonisti del recettore del GLP1 possano accompagnarsi a un rischio di pancreatite e di cancro del pancreas. I risultati sembravano dimostrare che alcuni effetti collaterali potessero essere stati tenuti nascosti in fase di approvazione e quindi non considerati da parte delle autorità regolatorie. Del tutto recentemente, l'EMA ha concluso che i dati disponibili sugli antidiabetici basati sulle incretine (agonisti Glp-1 e inibitori Dpp-4) non confermano le preoccupazioni circa un aumentato rischio di eventi avversi a livello pancreatico, in quanto le popolazioni studiate

sono numericamente molto piccole e i trial presentano limiti metodologici potenzialmente sorgenti di bias. Come nel suo stile, invece, l'FDA non è entrata nelle polemiche, limitandosi ad affermare di non ritenere che questi farmaci possono causare o contribuire allo sviluppo di cancro al pancreas<sup>(26)</sup>.

## Bibliografia

- Huxley R, Barzi F and Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006; 332: 73-78.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes
- Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 2009; 32: 187-192.
- L J Goodyear, F Giorgino, L A Sherman, J Carey, R J Smith and G L Dohm. Insulin receptor phosphorylation, insulin receptor substrate-1 phosphorylation, and phosphatidylinositol 3-kinase activity are decreased in intact skeletal muscle strips from obese subjects. *J Clin Invest*. 1995; 95 (5): 2195-2204.
- Gary F. Lewis, André Carpentier, K Adeli, and Adria Giacca Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes *Endocrine Reviews* 2002; 23 (2): 201-229
- Friedman JM : The function of leptin in nutrition, weight, and physiology. *Nutr Rev*. 2002 Oct; 60 (10 Pt 2): S1-14
- Kadowaki T and Yamauchi T: Adiponectin and Adiponectin Receptors *Endocrine Reviews* 26: 439 - 451, (2005)
- Yuki Kita., Toshinari Takamura., Hirofumi Misu1, Tsuguhi-to Ota , Seiichiro Kurita , Yumie Takeshita et al: Metformin Prevents and Reverses Inflammation in a Non-Diabetic Mouse Model of Nonalcoholic Steatohepatitis. *PLOS ONE* September 2012 | Volume 7 | Issue 9 | e43056
- Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, et al. (2001) Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 50: 1844-1850.
- Kieren J., Mather, Subodh Verma, Todd J. Anderson.: Improved Endothelial Function With Metformin in Type 2 Diabetes Mellitus (*J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1344-50
- Heather A. Hirsch1, Dimitrios Iliopoulos1, and Kevin Struhl2: Metformin inhibits the inflammatory response associated with cellular transformation and cancer stem cell growth *PNAS* | January 15, 2013 | vol. 110 | no. 3 972-977
- Nystrom T, Gutniak MK, Zhang Q, Zhang F, Holst JJ, Ahren B, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; **287**: E1209 - E1215.
- Yu M, Moreno C, Hoagland KM, Dahly A, Ditter K, Mistry M, et al. Antihypertensive effect of glucagon-like peptide 1 in Dahl salt-sensitive rats. *J Hypertens* 2003; **21**: 1125 - 1135.
- Matsubara J, Sugiyama S, Sugamura K, Nakamura T, Fujiwara Y, Akiyama E, et al. A dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, des-fluoro-sitagliptin, improves endothelial function and reduces atherosclerotic lesion formation in apolipoprotein e-deficient mice. *J Am Coll Cardiol* 2012; **59**: 265 - 276.
- Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; **43**: 109 - 142.
- Fadini GP, Boscaro E, Albiero M, Menegazzo L, Frison V, de Kreutzenberg S, et al. The oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin increases circulating endothelial progenitor cells in patients with type 2 diabetes: Possible role of stromal-derived factor-1alpha. *Diabetes Care* 2010; **33**: 1607 - 1609
- Junichi Matsubara, MD, PhD; Seigo Sugiyama, MD, PhD; Eiichi Akiyama, et al : Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, Sitagliptin, Improves Endothelial Dysfunction in Association With Its Anti-Inflammatory Effects in Patients With Coronary Artery Disease and Uncontrolled Diabetes *Circulation J* 2013; **77**: 1337 - 1344
- Matthias Kern1, Nora Klo¨ting2, Heiko G. Niessen3, Leo Thomas3, Detlef Stiller3, Michael Mark3, Thomas Klein3, Matthias Blu¨; Linagliptin Improves Insulin Sensitivity and Hepatic Steatosis in Diet-Induced Obesity *Plos One* June 2012 | Volume 7 | Issue 6 | e38744
- E. Cho, J. E.Manson,M. J. Stampfer et al., "A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease among diabetic women," *Diabetes Care*, vol. 25, no. 7, pp. 1142-1148, 2002.
- S. Cauchi, S. D. Guerra, H. Choquet et al., "Meta-analysis and functional effects of the SLC30A8 rs13266634 polymorphism on isolated human pancreatic islets," *Molecular Genetics and Metabolism*, vol. 100, no. 1, pp. 77-82, 2010.
- H. Liu, Y. Hu, R. W. Simpson, and A. E. Dear, "Glucagon-like peptide-1 attenuates tumour necrosis factor-α-mediated induction of plasminogen activator inhibitor-1 expression," *Journal of Endocrinology*, vol. 196, no. 1, pp. 57-65, 2008
- J. Plutzky, A. J. Garber, A. Falahati et al., "The once daily human GLP-1-analogue, liraglutide significantly reduces markers of cardiovascular risk in type 2 diabetes: a meta-analysis of six clinical trials," *European Heart Journal*, vol. 30, 917-919, 2009
- A. Ceriello, K. Esposito, R. Testa, A. R. Bonfigli, M. Marra, and D. Giugliano, "The possible protective role of glucagon-like peptide1 on endothelium during the meal and evidence for an "endothelial resistance" to glucagon-like peptide 1 in diabetes," *Diabetes Care*, vol. 34, no. 3, pp. 697-702, 2011.
- Cohen D. Has pancreatic damage from glucagon suppressing drugs been underplayed? *BMJ* 2013, 346: f3680
- Investigation into GLP-1-based diabetes therapies concluded. EMA 27 luglio 2013 (Visitato per l'ultima volta il 5 ottobre 2013: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013/07/news\\_detail\\_001856.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/07/news_detail_001856.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1))
- Incretin Mimetic Drugs for Type 2 Diabetes: Early Communication - Reports of Possible Increased Risk of Pancreatitis and Pre-cancerous Findings of the Pancreas. 30 Safety Information. MedWatch The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program. 14 marzo 2013 (Visitato per l'ultima volta il 5 ottobre 2013: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm343805.htm>)

## EFFETTO ANTI-INFIAMMATORIO DELL'ESERCIZIO FISICO REGOLARE

**S. Balducci**

Presidente Associazione Fitness Metabolica Onlus

Le malattie cardiovascolari rappresentano la maggiore causa di morbilità e mortalità in persone con diabete di tipo 2.

L'incremento da 2 a 4 volte del rischio cardiovascolare nei diabetici rispetto a soggetti non diabetici<sup>[1]</sup> è stato attribuito principalmente ai fattori di rischio cardiovascolare tradizionali, includendo l'iperglicemia cronica, l'obesità viscerale, la dislipidemia e l'ipertensione arteriosa clustering con l'insulino resistenza della sindrome metabolica<sup>[2]</sup>, la prevalenza della quale è >80% nei diabetici di tipo 2.

L'infiammazione cronica di basso grado è recentemente emersa come il comune denominatore che lega il diabete di tipo 2, la sindrome metabolica, l'insulino resistenza, la disfunzione endoteliale e le malattie cardiovascolari<sup>[3]</sup>. Numerose robuste evidenze hanno indicato il fondamentale ruolo dell'infiammazione nel mediare i passaggi fondamentali che conducono all'aterosclerosi<sup>[4]</sup> e molti mediatori pro-infiammatori sono stati associati con le malattie cardiovascolari, indipendentemente dai fattori di rischio tradizionali.

In particolare, la proteina C-reattiva ultra sensibile (hs-CRP) ha dimostrato essere un predittore indipendente di malattia cardiovascolare<sup>[5,6]</sup> e delle sindromi coronariche acute<sup>[7]</sup>. La consensus dell'American Heart Association (AHA) raccomanda l'uso della hs-CRP per meglio stratificare i pazienti con un rischio intermedio (10-20%) a 10-anni in accordo con il Framingham score<sup>[8]</sup>. La CRP, prodotta primariamente dal fegato in risposta a citochine infiammatorie come l'interleukina 6 (IL-6), è prodotta anche dal tessuto adiposo<sup>[9]</sup> e nelle placche aterosclerotiche<sup>[10]</sup> e partecipa attivamente nella patogenesi dell'aterosclerosi attraverso l'attivazione delle cellule endoteliali e dei macrofagi dentro la parete arteriosa<sup>[11]</sup>. Altre citochine pro-infiammatorie sono state implicate nelle malattie cardiovascolari includendo IL-6<sup>[5]</sup> e tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ <sup>[6]</sup>.

Nella popolazione generale molti studi hanno dimostrato che il livello di attività fisica e la fitness cardiorespiratoria sono inversamente correlate con la CRP<sup>[12]</sup> e che un regolare esercizio fisico è in grado di ridurre significativamente i livelli circolanti di CRP e altri mediatori dell'infiammazione<sup>[13,14]</sup>. Da una review di studi longitudinali e cross-sectional, si

evince che l'esercizio fisico costante è in grado di produrre un effetto anti-infiammatorio<sup>[15]</sup>, mentre altri studi e una metanalisi<sup>[16]</sup>, hanno dimostrato che l'esercizio fisico non è in grado di influenzare significativamente i markers infiammatori. Non è chiaro se l'esercizio fisico abbia una azione diretta sui livelli di CRP indipendentemente dal calo di peso il quale ha dimostrato una forte associazione con la diminuzione della CRP<sup>[17]</sup>.

In un trial molto numeroso in soggetti con impaired glucose tolerance è stato dimostrato che l'attività fisica è efficace nel ridurre la CRP<sup>[18]</sup>, mentre pochi studi hanno prospetticamente esaminato l'effetto dell'esercizio fisico su biomarkers infiammatori in soggetti diabetici evidenziando risultati contrastanti in termini di efficacia e dipendenza dal calo di peso<sup>[19,20]</sup>. Ad oggi il tipo, la dose e l'intensità dell'attività fisica necessaria per ottenere un significativo effetto anti-infiammatorio in questa popolazione ad alto rischio cardiovascolare non è ancora ben conosciuto.

In un recente studio abbiamo investigato l'effetto di differenti modalità di esercizio fisico sui livelli circolanti di alcuni markers infiammatori includendo la hs-CRP in pazienti diabetici di tipo 2 con sindrome metabolica senza malattie cardiovascolari nell'anamnesi<sup>[21]</sup>. I risultati del nostro lavoro dimostrano che l'attività fisica è efficace nel ridurre la hs-CRP in diabetici di tipo 2 con sindrome metabolica indicando che l'effetto anti infiammatorio è strettamente dipendente dalle modalità di esercizio in linea con i risultati di un robusto trial in soggetti con impaired glucose tolerance<sup>[18]</sup>. La riduzione della hs-CRP è fortemente dipendente dal volume, dall'intensità e dal tipo di esercizio fisico. Infatti solo nei soggetti che effettuavano attività fisica di alta intensità e combinato aerobico + forza si dimostrava un significativo miglioramento dei livelli di hs-CRP. I significativi miglioramenti della hs-CRP sono probabilmente dovuti alla lunga durata dell'intervento (12 mesi). La dipendenza della riduzione della hs-CRP dall'intensità, dal tipo e dalla durata dell'esercizio fisico può spiegare i discordanti risultati di precedenti studi condotti sulla popolazione generale<sup>[15,16]</sup> e in diabetici di tipo 2<sup>[19,20]</sup> con differenti protocolli modalità e durata dell'esercizio fisico. Oltre alla hs-CRP, l'esercizio

combinato di alta intensità induce miglioramenti di altri biomarkers di infiammazione e dell'insulino resistenza, con riduzione dell' IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , leptina, e resistina (associate con la diminuzione dell' insulina, C-peptide, e HOMA-IR) e aumento dell'IL-4, IL-10, e dell'adiponectina, indicando che l'esercizio fisico ha sia un effetto insulino sensitivizzante che anti infiammatorio. Questi risultati suggeriscono che gli effetti benefici dell'esercizio fisico sulla morbilità e morbidità cardiovascolare possono dipendere almeno in parte dall'effetto anti infiammatorio dell' esercizio<sup>[22]</sup>.

I cambiamenti nei biomarkers infiammatori nel gruppo di esercizio fisico ad alta intensità erano accompagnati da miglioramenti in alcuni fattori di rischio cardiovascolari includendo HbA1c, HDL colesterolo, circonferenza vita, massa grassa, massa magra e l'albuminuria, anche essa considerata un marker infiammatorio. Ciononostante l'analisi di regressione multipla ha indicato che la Riduzione della hs-CRP era fortemente indipendente dai cambiamenti dei fattori di rischio cardiovascolare, parametric di adiposità includendo il calo di peso.

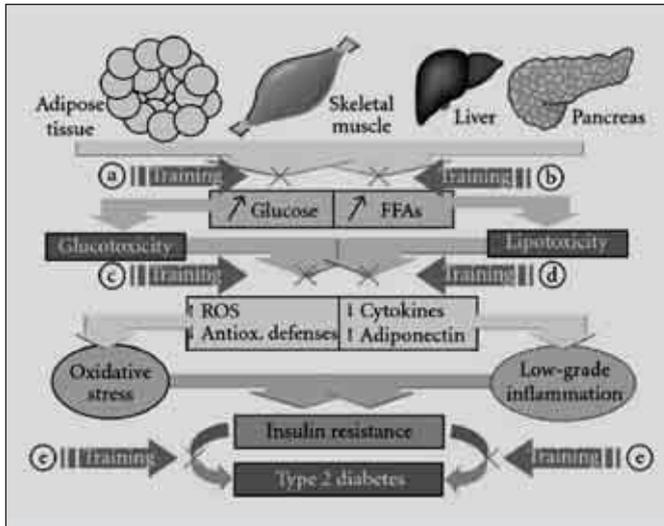
Questi dati indicano che l'attività fisica ha un effetto anti-infiammatorio di per se e che il calo di peso ha un effetto anti infiammatorio additivo a quello dell'esercizio fisico. Possiamo speculare che mentre le adipochine risentono di più del calo di peso l'esercizio fisico di alta intensità e di lunga durata possa influenzare sensibilmente le miochine mediando con esse l'effetto anti-infiammatorio.

## Bibliografia

1. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-444
2. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome e a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-1062
3. Yudkin JS. Hyperinsulinaemia, insulin resistance, microalbuminuria and the risk of coronary heart disease. *Ann Med* 1996; 28: 433-438.
4. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420: 868-874
5. Pai JK, Pischon T, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Joshipura K, Curhan GC, Rifai N, Cannuscio CC, Stampfer MJ, Rimm EB. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med* 2004; 351: 2599-2610
6. Tuomisto K, Jousilahti P, Sundvall J, Pajunen P, Salomaa V. C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha as predictors of incident coronary and cardiovascular events and total mortality. A population-based, prospective study. *Thromb Haemost* 2006; 95: 511-518
7. Jaffe AS. Cardiovascular biomarkers: the state of the art in 2006. *Clin Chim Acta* 2007; 381: 9-13
8. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511
9. Calabro P, Chang DW, Willerson JT, Yeh ET. Release of C-reactive protein in response to inflammatory cytokines by human adipocytes: linking obesity to vascular inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1112-1113
10. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 2001; 158: 1039-1051
11. Labarrere CA, Zaloga GP. C-reactive protein: from innocent bystander to pivotal mediator of atherosclerosis. *Am J Med* 2004; 117: 499-507
12. Aronson D, Sheikh-Ahmad M, Avizohar O, Kerner A, Sella R, Bartha P, Markiewicz W, Levy Y, Brook GJ. C-reactive protein is inversely related to physical fitness in middle-aged subjects. *Atherosclerosis* 2004; 176: 173-179
13. Goldhammer E, Tanchilevitch A, Maor I, Beniamini Y, Rosenschein U, Sagiv M. Exercise training modulates cytokines activity in coronary heart disease patients. *Int J Cardiol* 2005; 100: 93-99
14. Okita K, Nishijima H, Murakami T, Nagai T, Morita N, Yonezawa K, Iizuka K, Kawaguchi H, Kitabatake A. Can exercise training with weight loss lower serum C-reactive protein levels? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1868-1873
15. Kasapis C, Thompson PD. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1563-1569
16. Kelley GA, Kelley KS. Effects of aerobic exercise on C-reactive protein, body composition, and maximum oxygen consumption in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism* 2006; 55: 1500-1507
17. Selvin E, Paynter NP, Erlinger TP. The effect of weight loss on C-reactive protein: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007; 167: 31-39
18. Herder C, Peltonen M, Koenig W, Stüfels K, Lindström J, Martin S, Ilanne-Parikka P, Eriksson JG, Auola S, Keinänen-Kiukaanniemi S, Valle TT, Uusitupa M, Kolb H, Tuomilehto J; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Anti-inflammatory effect of lifestyle changes in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetologia* 2009; 52: 433-442
19. Oberbach A, Tönjes A, Klötting N, Fasshauer M, Kratzsch J, Busse MW, Paschke R, Stumvoll M, Blüher M. Effect of a 4 week physical training program on plasma concentrations of inflammatory markers in patients with abnormal glucose tolerance. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 577-585
20. Kadoglou NP, Iliadis F, Angelopoulou N, Perrea D, Ampatzidis G, Liapis CD, Alevizos M. The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14: 837-843
21. Balducci S., Zanuso S, and Pugliese G, Anti-inflammatory

effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* (2010) 20, 608-617

22. Wilund KR. Is the anti-inflammatory effect of regular exercise responsible for reduced cardiovascular disease? *Clin Sci* 2007; 112: 543-55.



*Med Sci Sports Exerc.* 2012 Nov; 44 (11): 2099-110. doi: Resistance training reduces subclinical inflammation in obese, postmenopausal women. Phillips MD, Patrizi RM, Cheek DJ, Wooten JS, Barbee JJ, Mitchell JB.

**Conclusion:** RT reduced markers of subclinical inflammation in circulation in obese, postmenopausal women in the absence of changes in body composition

*Exp Diabetes Res.* 2012; 2012: 941868.

Published online 2011 October 11. doi: 10.1155/2012/941868 Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Exercise in Diabetic Patients

Saeid Golbidi, Mohammad Badran, and Ismail Laher\*

Exercise produces a short-term pro-inflammatory response that is followed by a long-term anti-inflammatory effect. Regular exercise is associated with lower levels of CRP, IL-6 and TNF- $\alpha$  and, simultaneously, with increases in anti-inflammatory substances such as IL-4 and IL-10. The health-beneficial effects of exercise-induced myokines and heat shock protein and their proposed mechanisms are gaining increased recognition.

## NUOVI COMPLESSI MOLECOLARI PER IL TRATTAMENTO DELL'OBESITÀ

A. Maidecchi

Responsabile Ricerca Preclinica e Clinica ABOCA spa

Nel corso degli ultimi decenni, la prevalenza dell'obesità (Indice Massa Corporea  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) è aumentata costantemente tra tutti i principali sottogruppi di popolazione, indipendentemente da sesso, età o classe sociale, portando l'obesità a rimpiazzare le più tradizionali preoccupazioni della sanità pubblica, quali le malattie infettive e la malnutrizione. In Europa, dal 1980 la prevalenza dell'obesità è triplicata e si stima che ogni anno 4 milioni di persone diventano obese<sup>ii</sup>. L'Organizzazione Mondiale della Sanità specifica che l'obesità ha raggiunto "proporzioni epidemiche" con 2,6 milioni di persone obese o in sovrappeso che muoiono ogni anno per le complicanze legate a questa patologia, infatti un crescente numero di studi scientifici indica che livelli elevati di grasso corporeo sono associati ad un aumentato rischio di sviluppare numerose complicanze metaboliche tra cui le più importanti sembrano essere le malattie coronariche, il diabete mellito di tipo 2 e l'ipertensione. Si stima che uno stato di obesità all'età di 40 anni riduca l'aspettativa di vita di almeno 6 anni. Inoltre considerando il rapido aumento dell'obesità che si è verificato negli adolescenti durante gli ultimi 15 anni, gli effetti negativi sulla salute e sulla longevità possono notevolmente peggiorare nel prossimo quarto di secolo.

Per tutti questi motivi, c'è un crescente interesse scientifico ad approfondire la conoscenza della funzionalità del tessuto adiposo, per comprendere il suo ruolo fisiopatologico nello sviluppo dell'obesità e delle complicanze metaboliche associate.

Nell'approccio allo studio dell'obesità due sono le domande fondamentali a cui rispondere: 1) qual è la causa dell'obesità; 2) qual è il legame tra obesità e complicanze cardio-metaboliche.

La prima questione essendo l'obesità una condizione a patogenesi multifattoriale, è difficile da spiegare, ma rimane indiscutibile che sia la risultante del binomio: aumentato introito calorico/ridotta spesa energetica. Su questa linea numerosi studi hanno esaminato i meccanismi attraverso i quali la capacità ossidativa del tessuto adiposo bianco e bruno può essere migliorata, ad esempio con processi di produzione di calore, definiti "termogenesi". Una strategia utile per favorire la perdita di peso e migliorare gli effetti negativi a valle dell'obesità può essere costituita dall'incrementare in modo sicuro la spesa energetica<sup>iii iv v</sup>.

Per affrontare la seconda questione e spiegare il legame tra obesità e le relative complicanze possiamo riferirci all'ipotesi dell' "espandibilità del tessuto adiposo", secondo la quale la determinante principale delle malattie metaboliche associate all'obesità è il "fallimento dell'espansione del tessuto adiposo" e la perdita della sua corretta funzionalità, e non la quantità assoluta di grasso accumulato. Da questa ipotesi deriva anche il concetto di lipotossicità, riferito alla deposizione ectopica di lipidi in organi diversi dal tessuto adiposo in conseguenza al fallimento della sua funzione<sup>vi vii</sup>.

### Biologia del tessuto adiposo e disfunzioni che causano l'obesità e le relative complicazioni

Il tessuto adiposo è un tessuto eterogeneo, costituito da più tipologie cellulari: adipociti maturi, pre-adipociti, fibroblasti, cellule endoteliali, mastociti, granulociti, linfociti e macrofagi. Le cellule all'interno del tessuto adiposo, esclusi gli adipociti maturi, sono collettivamente chiamate stroma-vascolare. I cambiamenti delle varie tipologie cellulari nel tessuto adiposo correlati all'obesità non sono stati pienamente caratterizzati, mentre cominciano ad essere meglio comprese le proprietà dei principali componenti del tessuto adiposo: gli adipociti.

Il tessuto adiposo, può essere diviso, per morfologia e funzioni differenti, in 2 tipologie: 1) - bruno (Brown Adipose Tissue, BAT), che possiede prevalentemente un'attività termo genica; 2) - bianco (White Adipose Tissue, WAT), con funzione di sostegno e protezione meccanica, isolamento termico degli organi interni e immagazzinamento di energia sotto forma di trigliceridi, quest'ultimo il principale responsabile dell'insorgenza e del mantenimento degli stati di obesità. Recentemente è stato riconosciuto che il tessuto adiposo bianco è un organo endocrino, che produce e secerne numerosi ormoni e citochine con azione locale e sistemica, influenzando significativamente la fisiologia dell'organismo.

Negli stati di obesità si osserva sia iperplasia che ipertrofia, in quanto il tessuto adiposo può contenere sia pochi adipociti grossi (ipertrofia) che molti adipociti piccoli (iperplasia). Entrambi i meccanismi possono

contribuire all'espansione del tessuto adiposo, anche se negli adulti risulta predominante l'ipertrofia, maggiormente correlata con la dieta, rispetto all'iperplasia correlata più alla genetica. Nell'obesità di grado lieve, gli adipociti aumentano di dimensioni, a causa dell'accumulo di lipidi, senza crescere di numero; ma quando il grado di obesità aumenta, si verifica sempre anche un incremento del numero di adipociti<sup>viii ix</sup>.

Nell'ipertrofia, quando gli adipociti bianchi crescono in dimensione fino a raggiungere limiti non-fisiologici, pari ad un diametro di circa 140-180  $\mu\text{M}$  (definita "dimensione critica"), si crea uno stato di ipossia cellulare, stress del reticolo endoplasmatico, produzione di citochine infiammatorie. I depositi di grasso, diventati più grandi, forzano il nucleo e i compartimenti citoplasmatici dell'adipocita lontano dai vasi sanguigni e quindi dal rifornimento di ossigeno. Lo stato di ipossia che ne consegue attiva il pathway del fattore di trascrizione HIF (Hypoxia Inducible Factor) e la produzione di chemochine e citochine proinfiammatorie negli adipociti.

Un altro importante processo che contribuisce allo stato di infiammazione cronica è l'infiltrazione nel tessuto adiposo di linfociti e macrofagi, che secernono citochine come TNF- $\alpha$  e IL-6 e reclutano macrofagi addizionali, mediante la produzione di chemochine. Qualunque sia lo stimolo iniziale a reclutare i macrofagi nel tessuto adiposo, una volta che queste cellule sono presenti e attive, insieme agli adipociti e ad altri tipi di cellule dello stroma vascolare, possono perpetuare un circolo vizioso di reclutamento dei macrofagi, produzione di citochine infiammatorie e danneggiamento della funzione degli adipociti.

Inoltre, svolgono un ruolo fondamentale anche gli acidi grassi liberi (Free Fatty Acids, FFA). Quando il tessuto adiposo bianco diventa insulino-resistente la produzione e liberazione di acidi grassi liberi non è soppressa nello stato postprandiale. Livelli elevati di acidi grassi liberi attivano direttamente i macrofagi attraverso i recettori Toll-like, portando ad un aumento di citochine proinfiammatorie. I macrofagi secernono citochine anti-adipogeniche (come TNF- $\alpha$  o NF- $\kappa\text{B}$ ) che inibiscono l'azione dell'insulina. Gli effetti anti-adipogenici e insulino resistenti dei macrofagi propongono un circolo vizioso. Le citochine proinfiammatorie rilasciate dai macrofagi riducono la formazione di nuovi adipociti "buoni" di piccole dimensioni causando un relativo aumento di adipociti più grandi e insulino resistenti, che, a loro volta, secernono più chemochine e più acidi grassi liberi. L'incremento di citochine e acidi grassi liberi attraggono e attivano ancora più macrofagi inibendo ulteriormente le funzio-

ni degli adipociti e la differenziazione dei preadipociti, spostando i processi verso l'ipertrofia<sup>x xii</sup>.

Si può pertanto affermare che composti in grado di eliminare i segnali pro-infiammatori o correggere le disfunzioni del tessuto adiposo bianco possono essere utili per individui obesi o insulino resistenti, interrompendo il circolo vizioso che conduce ad adipociti sempre più ipertrofici e mal funzionanti. Analogamente composti in grado di ridurre la dimensione degli adipociti facilitando la liberazione degli acidi grassi dal WAT mediante lipolisi e/o aumentando l'ossidazione dei lipidi immagazzinati nel WAT e nel BAT sarebbero utili a ridurre le sollecitazioni negative dell'ipertrofia del tessuto adiposo. Per un'azione ottimale l'eventuale immissione in circolo dei lipidi dovrebbe essere coordinata con l'attivazione di una maggiore ossidazione dei lipidi in altri tessuti metabolici, come ad esempio il BAT.

L'attivazione del tessuto adiposo bruno può essere una terapia strategica antilipotossica. In tutti i mammiferi, compreso l'uomo, il BAT è essenziale per la termoregolazione, bruciando gli acidi grassi per produrre calore. Questa funzione termogenica è mediata da strutture specializzate presenti nei mitocondri, le proteine di disaccoppiamento mitocondriale 1 (UCP1), in grado di disaccoppiare la catena di trasporto degli elettroni dalla sintesi di ATP, dissipando energia sotto forma di calore. Un importante obiettivo potrebbe essere il rilascio dei lipidi conservati nel WAT e la loro ossidazione nel BAT. Pertanto, le strategie volte ad attivare il BAT contribuiscono ad eliminare l'eccesso di carburante, prevenire la lipotossicità e migliorare o invertire gli stati di insulino-resistenza.

### **Fitocomplessi nella prevenzione e nel trattamento dell'obesità e delle relative complicanze**

La ricerca scientifica sta mettendo sempre più in evidenza come i composti naturali siano dotati di effetti specifici sugli adipociti mediante meccanismi che influenzano l'espressione di geni implicati nella ipertrofia e iperplasia del tessuto adiposo, come pure nei pathways dell'insorgenza dell'infiammazione e della lipotossicità. Finora è stato individuato come la maggior parte di questi effetti si realizzano mediante un'azione su fattori di trascrizione, per esempio sui PPARs e più recentemente sono stati individuati anche meccanismi di tipo epigenetico (modificazione degli istoni, metilazione del DNA, espressione di RNA non codificante, rimodellamento della cromatina) che portano ad una regolazione dinamica dell'espressione genica che controlla il fenotipo<sup>xiii</sup>.

Indipendentemente dallo specifico meccanismo, gli

effetti benefici finali che i metaboliti derivanti dalla piante medicinali possono avere nel coadiuvare la perdita di peso sono numerosi. Possono intervenire contemporaneamente a livello genetico su più target coinvolti nella disfunzioni del tessuto adiposo che insorgono nei soggetti obesi: dallo stress ossidativo, all'infiammazione, dall'adipogenesi all'insulino-resistenza<sup>xiii</sup>.

L'attività e l'efficacia dei fitocomplessi sono spesso il risultato della coesistenza di diversi principi attivi. Incorporati in una miscela unica possono sviluppare interazioni sinergiche essenziali sia che colpiscano target diversi sia che interagiscono tra loro migliorando la solubilità e quindi la biodisponibilità di una o più principi attivi di un estratto<sup>xiv xv</sup>. L'epigallocatechingallato (EGCG), ad esempio, come composto chimico singolo isolato è instabile e facilmente degradabile ben prima che possa raggiungere il suo bersaglio biologico. Quando l'EGCG viene somministrato come costituente all'interno del fitocomplesso del tè verde dimostra una maggiore attività biologica dovuta alla presenza di altre catechine che ne aumentano la biodisponibilità<sup>xvi</sup>.

Le piante medicinali sono quindi candidati interessanti per l'applicazione terapeutica contro l'aumento del peso e le disfunzioni associate, soprattutto in considerazione del fatto che così, come nell'insorgenza e nel mantenimento dell'obesità sono coinvolti molteplici pathways di segnali cellulari complessi ed interconnessi, la combinazione di fito-complessi naturali può risultare in effetti sinergici e favorevoli per aumento della loro biodisponibilità, ma soprattutto per un'azione su target molecolari multipli, offrendo così numerosi vantaggi rispetto ai trattamenti con composti chimici puri.

Un estratto naturale, è costituito da centinaia di differenti molecole organiche e inorganiche, oligoelementi e "tessuti diversamente strutturati" di diversa composizione chimica e proprietà fisiche. Conseguentemente un ampio numero di interazioni intermolecolari deboli è presente (ione-dipolo, dipolo-dipolo e dipolo-dipolo indotto). Quando una molecola interagisce con un'altra o con uno ione e non avrà più gli stessi gradi di libertà vibro-rotazionali originariamente presenti. La complessazione porterà ad una struttura "congelata", ragionevolmente non la stessa della molecola originale nel suo stato fondamentale. È per questo che accanto alla sinergia dell'effetto si può proporre il nuovo concetto di "sinergia tra interazioni intermolecolari" tra le molecole contenute in un estratto espressione di un fitocomplesso naturale che può giustificare il comportamento di tutti estratti naturali o complessi molecolari, compresi i medicinali a base di erbe<sup>xvii</sup>.

## Polifenoli

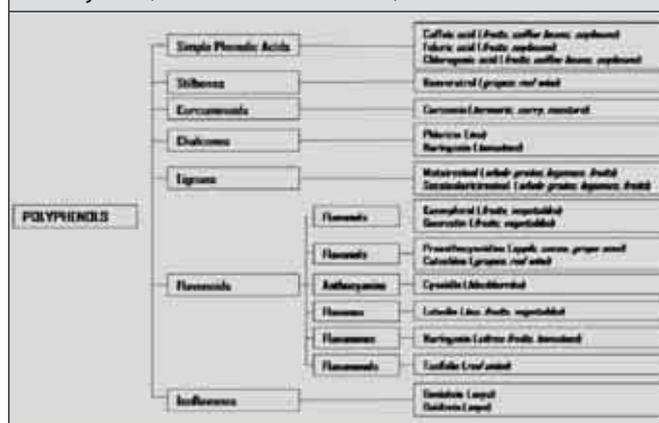
Tra le varie categorie di complessi molecolari, con evidenze scientifiche sugli effetti benefici per l'obesità, troviamo terpeni, organosolfuri, fitosteroli, alcaloidi e la grande famiglia dei polifenoli che comprende calconi, acidi fenolici semplici, curcuminoidi, isoflavoni, flavonoidi, lignani, stilbeni.

Le conoscenze attuali suggeriscono che i polifenoli, un gruppo ubiquitario di metaboliti ampiamente presenti nei vegetali e nelle piante medicinali, rappresentano la famiglia con maggiori benefici per l'obesità<sup>xviii</sup>, modulando il metabolismo dei lipidi attraverso la capacità di lavorare contemporaneamente su più percorsi. In particolar modo stimolano la termogenesi e le vie cataboliche nei tessuti adiposi, nel fegato e in altri tessuti, stimolano l'apoptosi degli adipociti maturi, e la riduzione dell'infiammazione cronica associata all'obesità<sup>xix xx</sup>.

Per esempio nei preadipociti e negli adipociti maturi la quercetina riduce la vitalità e l'accumulo di lipidi provocando apoptosi;<sup>xxi</sup> gli antociani da verdura e frutti rossi hanno attività antinfiammatoria nei tessuti adiposi di soggetti obesi, meccanismo mediato dal percorso PPAR- $\gamma$ , che è coinvolto nell'insorgenza della sindrome metabolica<sup>xx</sup>.

Numerose sono anche le evidenze di effetti benefici dell'alimentazione sull'infiammazione correlata con l'obesità. Un recente studio trasversale, usando un ampio data base di flavonoidi, ha rilevato un effetto anti-infiammatorio associato ad un elevata introito di flavonoidi con la dieta, in particolare l'assunzione di flavonoidi totali, flavonoli e antocianidine era inversamente associato con le concentrazioni plasmatiche di proteina C reattiva. Dati dallo studio Nurses' Health hanno dimostrato la correlazione tra l'assunzione di 6 categorie di flavonoidi (flavonoli, flavoni, flava noni, flavan-3-oli, antocianidine e fla-

**Classificazione dei polifenoli** (tratto da González-Castejón M, Pharmacol Res. 2011)



vonoidi polimerici) e specifici markers dell'infiammazione. Le concentrazioni di IL-18 sono risultate inferiori nelle donne con quintili più elevati di assunzione di flavoni, flavanoni e flavonoidi (rispettivamente del 9, 11 e 8%), rispetto alle donne con quintili inferiori. Le concentrazioni di sVCAM-1 sono risultate inferiori del 4% nelle donne con quintili di più alta assunzione di flavonoli<sup>xxiii</sup>.

I flavanoli che esistono come monomeri (catechine) e come polimeri (proantocianidine) sono tra i più studiati per gli effetti sulla corretta gestione del peso corporeo. In particolare, nuovi studi farmacologici evidenziano che i fenoli del Tè verde e le procianidine dei semi d'Uva possono agire sinergicamente a livello del tessuto adiposo aiutandolo a recuperare il suo stato funzionale.

I fenoli, possono esercitare un'azione antiossidante e di stimolo della lipolisi e della termogenesi con le procianidine che, oltre a proteggere il microcircolo, possono mutare in senso positivo il profilo delle sostanze prodotte dal tessuto adiposo, divenendo da pro-infiammatorio ad anti-infiammatorio.

Le proprietà termogeniche del tè verde sono già note da tempo e sono state ampiamente provate e confermate mediate studi clinici, a partire dallo studio di Dullo nel 1999<sup>xxiv</sup> che ha identificato un'attività di ossidazione dei grassi dovuta all'interazione tra caffeina e polifenoli. Un altro studio sull'uomo ha messo in luce che il Tè verde provoca l'aumento dell'ossidazione dei grassi durante l'esercizio fisico di moderata intensità, presumibilmente mediante un aumento della lipolisi e quindi un aumento dei grassi liberi come "combustibile"<sup>xxv</sup>. Una recente pubblicazione ha dimostrato la sua capacità di migliorare la sensibilità all'insulina, influenzando favorevolmente e significativamente la pressione arteriosa, l'infiammazione, lo stress ossidativo e il profilo lipidico nei pazienti con obesità correlata ad ipertensione<sup>xxvi</sup>.

Negli ultimi anni la ricerca scientifica ha compiuto notevoli passi avanti identificando gli specifici meccanismi dell'azione termo genica del tè verde. Non solo è coinvolta l'inibizione dell'enzima che degrada le catecolammine, ma specifici meccanismi nutrigenomici sono chiamati in causa con la regolazione dei geni responsabili della produzione di calore metabolico (es. proteina di disaccoppiamento mitocondriale, UCP2). Studi in vitro e in vivo hanno individuato una potente azione modulante positivamente l'espressione di geni coinvolti nei processi di adipogenesi, ma soprattutto di **lipolisi e termogenesi**. L'analisi del RNA messaggero (mRNA) nel grasso degli animali trattati con catechine ha rilevato non solo una riduzione

in maniera dose dipendente dell'espressione di geni adipogenici, ma anche un aumento dell'espressione di geni che codificano per proteine lipolitiche quali la lipasi ormone sensibile o HSL (Hormon Sensitive Lipase) e ATGL (Adipose Triglyceride Lipase) ed un aumento dell'espressione dell' mRNA per la proteina che determina l'aumento del dispendio energetico UCP 2<sup>xxvii</sup>. Tale attività di incremento dell'espressione su UCP2 è stata confermata da vari altri studi, di cui alcuni in vitro su adipociti in cui UCP2 è molto espressa nei mitocondri ed influenza la termogenesi e lo sviluppo dell'obesità oltre ad essere un importante fattore di controllo del bilancio energetico dell'organismo<sup>xxviii</sup>.

Le proantocianidine dei Semi d'uva hanno la capacità di aumentare il tono vascolare, rendendo le pareti dei vasi (fortemente compromesse in una persona obesa) meno sensibili all'azione di degradazione esercitata da elastasi e collagenasi e più resistenti allo stress ossidativo esercitato dai radicali liberi. Le proantocianidine sono state testate in vari modelli d'infiammazione del tessuto adiposo sia in vitro che in vivo dimostrandosi atte a contrastare il caratteristico sbilanciamento (che si viene a creare in uno stato obesogeno) di produzione endocrina di citochine pro-infiammatorie e adipochine anti-infiammatorie, prevenendo e contrastando il basso grado di infiammazione del tessuto adiposo frequentemente associato all'obesità. Hanno dimostrato di poter aumentare la produzione di sostanze antinfiammatorie (come l'adiponectina) e ridurre la produzione di quelle infiammatorie (come l'IL-6, il TNF- $\alpha$  e la proteina C reattiva) agendo sulla loro espressione genica<sup>xxix</sup>. Infine, studi in vitro hanno mostrato che estratti di semi d'uva vengono impiegati per la loro funzione di scavenger dei radicali liberi<sup>xxx</sup> e studi in vivo in ratti obesi riportano che proantocianidine estratte da semi d'uva stimolano la funzione mitocondriale nel muscolo scheletrico in particolare incrementando la capacità di ossidare il piruvato e contribuendo alla diminuzione della generazione di ROS muscolare<sup>xxxi</sup>.

In conclusione l'eccessivo accumulo di grasso conduce ad uno stato di infiammazione cronica lieve, associato ad elevati livelli di marker infiammatori come citochine e chemochine e ad uno stato di insulino resistenza. Mentre l'eziologia dell'obesità è multifattoriale, l'infiammazione di grado lieve è un fattore comune e rappresenta un target terapeutico generale e potenzialmente utile.

Combattendo lo stress metabolico-ossidativo che mantiene il tessuto adiposo in uno stato di "inerzia funzionale", si può far regredire lo stato infiammato-

rio così da riportare il tessuto al suo fisiologico funzionamento. Il tessuto adiposo potrà quindi riacquistare maggiore sensibilità verso gli stimoli che favoriscono la perdita di peso: dieta ipocalorica, esercizio fisico, attivatori metabolici. Più complessi molecolari naturali hanno dimostrato di possedere effetti anti-infiammatori e possono essere sfruttati nel trattamento dell'obesità.

## Referenze

- <sup>i</sup> LaMonte M Epidemiology of Obesity, Adipose Tissue and inflammation, 2010
- <sup>ii</sup> Bambace C, Pedrotti M, Ferrara G, Zamboni M. Obesità, tessuto adiposo e infiammazione *Biochimica Clinica* 2011; 35 (4): 275-79.
- <sup>iii</sup> Whittle AJ, López M, Vidal-Puig A. Using brown adipose tissue to treat obesity - the central issue. *Trends Mol Med*. 2011 Aug; 17 (8): 405-11.
- <sup>iv</sup> Whittle A, Vidal-Puig A. When BAT is lacking, WAT steps up. *Cell Res*. 2013 Apr 23.
- <sup>v</sup> Whittle A, Relat-Pardo J, Vidal-Puig A. Pharmacological strategies for targeting BAT thermogenesis. *Trends Pharmacol Sci*. 2013 May 3
- <sup>vi</sup> Virtue S, Vidal-Puig A. Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the Metabolic Syndrome—an allostatic perspective. *Biochim Biophys Acta*. 2010; 1801 (3): 338-49
- <sup>vii</sup> Virtue S, Vidal-Puig A. It's not how fat you are, it's what you do with it that counts. *PLoS Biol*. 2008 Sep 23; 6 (9): e237.
- <sup>viii</sup> González-Castejón M, Rodríguez-Casado A. Dietary phytochemicals and their potential effects on obesity: a review. *Pharmacol Res*. 2011 Nov; 64 (5): 438-55
- <sup>ix</sup> Gregor, M.F., and Hotamisligil, G. S. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol* (2011) 29, 415-445
- <sup>x</sup> Virtue S, Vidal-Puig A. Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the Metabolic Syndrome—an allostatic perspective. *Biochim Biophys Acta*. 2010; 1801 (3): 338-49
- <sup>xi</sup> Thorp, E.B. Mechanisms of failed apoptotic cell clearance by phagocyte subsets in cardiovascular disease. *Apoptosis* 2010; 15, 1124-1136
- <sup>xii</sup> Milagro FI, Mansego ML, De Miguel C, Martínez JA. Dietary factors, epigenetic modifications and obesity outcomes: Progresses and perspectives. *Mol Aspects Med*. 2012
- <sup>xiii</sup> Andersen C, Rayalam S, Della-Fera MA, Baile CA. Phytochemicals and adipogenesis. *Biofactors*. 2010 Nov-Dec; 36 (6): 415-22.
- <sup>xiv</sup> Wagner H, et. al. Synergy research: approaching a new generation of phytopharmaceuticals. *Phytomedicine*. 2009 Mar; 16 (2-3): 97-110.
- <sup>xv</sup> Inui T, et. al. Unbiased evaluation of bioactive secondary metabolites in complex matrices. *Fitoterapia*. 2012 Oct; 83 (7): 1218-25
- <sup>xvi</sup> Barnes S, Birt DF, Cassileth BR, Cefalu WT, Chilton FH, Farnsworth NR, Raskin I, van Breemen RB, Weaver CM. Technologies and experimental approaches at the National Institutes of Health Botanical Research Centers. *Am J Clin Nutr*. 2008 Feb; 87 (2): 476S-80S.
- <sup>xvii</sup> Mattoli L, Maidecchi A, Mercati V, Isak I, Traldi P, On the possible structural differences between molecules present in natural extracts and synthetic ones. *Planta Medica*; August 2013; SUBMITTED.
- <sup>xviii</sup> Fernández-Sánchez A, Madrigal-Santillán E, Bautista M, Esquivel-Soto J, Morales-González A, Esquivel-Chirino C, Durante-Montiel I, Sánchez-Rivera G, Valadez-Vega C, Morales-González JA. Inflammation, oxidative stress, and obesity. *Int J Mol Sci*. 2011; 12 (5): 3117-32.
- <sup>xix</sup> Rayalam S, Della-Fera MA, Baile CA. Phytochemicals and regulation of the adipocyte life cycle. *J Nutr Biochem*. 2008 Nov; 19 (11): 717-26.
- <sup>xx</sup> Meydani M, Hasan ST. Dietary polyphenols and obesity. *Nutrients*. 2010 Jul; 2 (7): 737-51.
- <sup>xxi</sup> Andersen C, Rayalam S, Della-Fera MA, Baile CA. Phytochemicals and adipogenesis. *Biofactors*. 2010 Nov-Dec; 36 (6): 415-22.
- <sup>xxii</sup> Kota S.K. et al. Nutraceuticals in pathogenic obesity; striking the right balance between energy imbalance and inflammation. *J Med Nutr Nutraceut*. 2012; 1: 63-76.
- <sup>xxiii</sup> Calder PC, Ahluwalia N, Brouns F, Buetler T, Clement K, Cunningham K, Esposito K, Jönsson LS, Kolb H, Lansink M, Marcos A, Margioris A, Matusheski N, Nordmann H, O'Brien J, Pugliese G, Rizkalla S, Schalkwijk C, Tuomilehto J, Wärnberg J, Watzl B, Winklhofer-Roob BM. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *J Nutr*. 2011 Dec; 106 Suppl 3: S5-78. doi: 10.1017/S0007114511005460.
- <sup>xxiv</sup> Dullo AG, Duret C, Rohrer D, Girardier L, Mensi N, Fathi M, Chantre P, Vandermander J. Efficacy of a green tea extract rich in catechin polyphenols and caffeine in increasing 24-h energy expenditure and fat oxidation in humans. *Am J Clin Nutr*. 1999 Dec; 70 (6): 1040-5.
- <sup>xxv</sup> Venables MC, Hulston CJ, Cox HR, Jeukendrup AE. Green tea extract ingestion, fat oxidation, and glucose tolerance in healthy humans. *Am J Clin Nutr*. 2008 Mar; 87 (3): 778-84.
- <sup>xxvi</sup> Bogdanski P, Suliburska J, Szulinska M, Stepień M, Pupek-Musialik D, Jablecka A. Green tea extract reduces blood pressure, inflammatory biomarkers, and oxidative stress and improves parameters associated with insulin resistance in obese, hypertensive patients. *Nutr Res*. 2012 Jun; 32 (6): 421-7.
- <sup>xxvii</sup> Lee MS, Kim CT, Kim Y. Green tea (-)-epigallocatechin-3-gallate reduces body weight with regulation of multiple genes expression in adipose tissue of diet-induced obese mice. *Ann Nutr Metab* 2009; 54 (2): 151-7
- <sup>xxviii</sup> Lee MS, Kim Y. (-)-Epigallocatechin-3-gallate enhances uncoupling protein 2 gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2009; 73 (2): 434-6.
- <sup>xxix</sup> Terra X, Montagut G, Bustos M, Llopiz N, Ardevol A, Blade C, Fernandez-Larrea J, Pujadas G, Salvado J, Arola L, Blay M. Grape-seed procyanidins prevent low-grade inflammation by modulating cytokine expression in rats fed a high-fat diet. *J Nutr Biochem*. 2009 Mar; 20 (3): 210-8.
- <sup>xxx</sup> -Sakurai T, Kitadate K, Nishioka H, Fujii H, Kizaki T, Kondoh Y, Izawa T, Ishida H, Radák Z, Ohno H. Oligomerized grape seed polyphenols attenuate inflammatory changes due to antioxidative properties in coculture of adipocytes and macrophages. *J Nutr Biochem*. 2010 Jan; 21 (1): 47-54.
- <sup>xxxi</sup> Pajuelo D, Díaz S, Quesada H, Fernández-Iglesias A, Mulero M, Arola-Arnal A, Salvadó MJ, Bladé C, Arola L. Acute administration of grape seed proanthocyanidin extract modulates energetic metabolism in skeletal muscle and BAT mitochondria. *J Agric Food Chem*. 2011 Apr 27; 59 (8): 4279-87.

# DATI DI LABORATORIO E CONTROLLO GLICEMICO NELLA SINDROME METABOLICA E NEL DIABETE MELLITO

G. Marelli<sup>1</sup>, M. Parillo<sup>2</sup>, F. Tomasi<sup>3</sup>, C. Tubili<sup>4</sup>

<sup>1</sup> U.O.S. Diabetologia e Malattie Metaboliche Ospedale di Desio (MI), <sup>2</sup> UOSD Endocrinologia, Diabetologia, Malattie metaboliche e Nutrizione Clinica, Azienda Ospedaliera S. Sebastiano, Caserta, <sup>3</sup> U.O. Diabetologia, Dietologia e Nutrizione Clinica, Azienda Ospedaliera Universitaria Arcispedale S. Anna, Ferrara, <sup>4</sup> U.O. Diabetologia, Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, Roma

L'inflamazione nella Malnutrizione e Malattie Metaboliche - Cause e Terapie Nutrizionali

**XV CORSO NAZIONALE ADI**

**Dati di laboratorio e controllo glicemico nella Sindrome Metabolica e nel Diabete Mellito**

Giuseppe Marelli, Mario Parillo, Franco Tomasi, Claudio Tubili

LECCE 17 - 19 ottobre 2013

**IL DIABETE IN ITALIA**

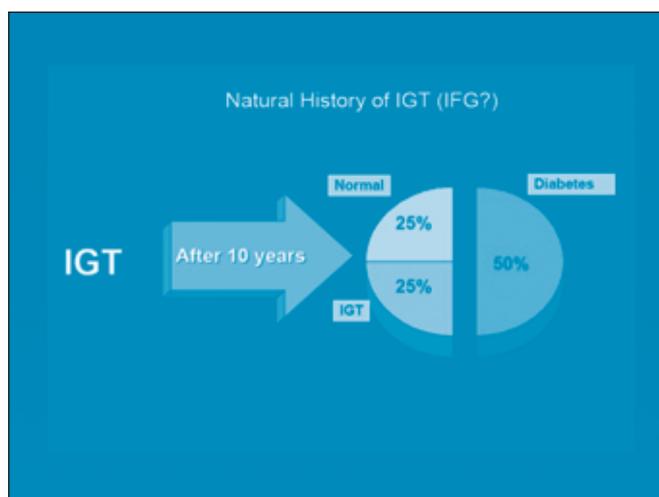
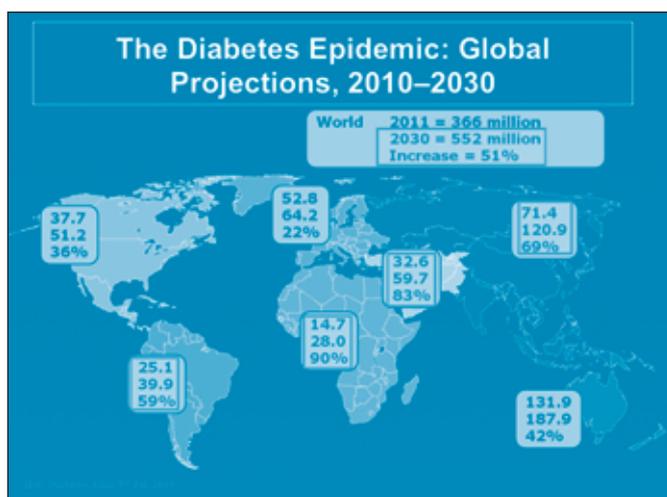
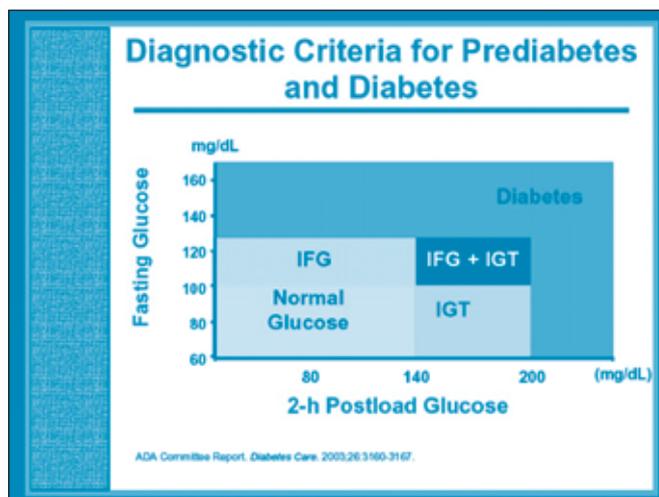
- Casi di Diabete: >3,5 M (6% della popolazione)
- Casi di diabete diagnosticato: 2,6 M (4,5% dei casi)
- Quasi 1 M di persone ha il diabete, ma non è curato
- Entro il 2020 in Italia ci saranno più di 4,5 milioni di diabetici

- Adulti in Sovrappeso: 34,2%
- Adulti Obesi: 9,8% pari a 4,7 milioni di persone
- Tasso di crescita in 5 anni: 9%

**Classificazione e diagnosi del diabete e delle alterazioni della tolleranza al glucosio**

Franco Tomasi

U.O.C. Diabetologia, Dietologia e Nutrizione Clinica  
Azienda ospedalier-Universitaria di Ferrara



## Diabete mellito tipo 1

- Rappresenta il 3-6% di tutti i casi di diabete
- Distruzione  $\beta$ -cellulare, su base autoimmune o idiopatica, che conduce a deficit insulinico assoluto
- Quando è su base autoimmune sono presenti marker di autoimmunità diretta contro le cellule Beta del pancreas: ICA (islet cell antibodies), anti-GAD (anti decarbossilasi dell'acido glutamico). Il picco di incidenza è fra i 10 e i 14 anni, ma può insorgere a qualsiasi età
- Necessita sempre di somministrazione insulinica



### AMD-SID e SNLG-ISS Linea Guida Gravidanza Fisiologica

#### Screening e diagnosi del GDM

- A) screening: fattori di rischio  
B) diagnosi: OGTT 75 g

## Diabete Mellito Tipo 2

- Il Diabete Mellito di tipo 2 rappresenta oltre il 90% di tutti i casi di diabete
- È associato ad obesità (presente in oltre l'80% dei pazienti), ed è caratterizzato dalla presenza di insulino-resistenza e ridotta secrezione insulinica
- Un paziente non sovrappeso/obeso ha relativamente scarse probabilità di essere un diabetico di tipo 2
- Sebbene la predominanza dell'insulino-resistenza o della carenza insulinica vari da paziente a paziente, il deficit della secrezione insulinica rappresenta il difetto senza il quale il diabete non si manifesta



### AMD-SID e SNLG-ISS Linea guida Gravidanza Fisiologica

Fattori di rischio considerati per lo screening:

- ✓ Età ( $\geq 35$  anni)
- ✓ Peso pregravidico ( $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ )
- ✓ Pregresso GDM
- ✓ Pregressa macrosomia (4500 g)
- ✓ Familiarità di 1° grado per il diabete tipo 2
- ✓ Etnie ad elevato rischio per il GDM

## DIABETE GESTAZIONALE

- E' un tipo di diabete che viene diagnosticato durante la gravidanza e che, solitamente, recede dopo il suo termine.
- Per il trattamento del diabete gestazionale, oltre alla TMN, può essere necessaria anche la terapia con insulina.
- Rappresenta un importante fattore di rischio per il diabete tipo 2 nella donna in età più avanzata.
- Se non ben trattato, può essere responsabile di complicanze al momento della nascita e/o di malformazioni fetali.
- E' di fondamentale importanza la sua diagnosi precoce nel corso della gravidanza.



### AMD-SID e SNLG-ISS Linea Guida Gravidanza Fisiologica

#### Diagnosi di GDM

- ✓ OGTT 75 gr alla 24-28 settimana (nelle donne con almeno un fattore di rischio)
- ✓ Diagnosi con i criteri IADPSG/HAPO
 

|         |                          |
|---------|--------------------------|
| basale: | $\geq 92 \text{ mg/dl}$  |
| 1 h:    | $\geq 180 \text{ mg/dl}$ |
| 2 h:    | $\geq 153 \text{ mg/dl}$ |

(diagnosi di GDM con un solo valore uguale o superiore)



### AMD-SID, SNLG-ISS Linea Guida Gravidanza Fisiologica, CeVEAS

Alla prima visita in gravidanza, screening per il  
DIABETE PREGRAVIDICO

con i criteri diagnostici per il DM utilizzati al di fuori della gravidanza

- 1) Glicemia a digiuno  $\geq 126 \text{ mg/dl}$  \*
- 2) Glicemia random  $\geq 200 \text{ mg/dl}$  \*
- 3) HbA1c  $\geq 6.5\%$  (standardizzata, da eseguire  $< 12 \text{ sett.}$ ) \*

\* Risultati da riconfermare



### AMD-SID e SNLG-ISS Linea Guida Gravidanza Fisiologica

Screening precoce del GDM (16-18 settimana).

Viene offerto lo screening precoce del GDM  
con OGTT 75 g (diagnosi criteri IADPSG)

Se presente almeno una delle seguenti condizioni:

- ✓ BMI pregravidico  $\geq 30$
- ✓ Pregresso Diabete Gestazionale
- ✓ AGT (IFG, IGT prima della gravidanza o alla 1° visita)

La diagnosi di diabete mellito si può fare quando:

- 1) E' presente 1 valore della glicemia a digiuno > mg 125 mg/dl
- 2) Sono presenti 2 valori consecutivi della glicemia a digiuno > 125 mg/dl
- 3) Sono presenti 3 valori consecutivi della glicemia a digiuno > 125 mg/dl
- 4) Sono presenti 4 valori consecutivi della glicemia a digiuno > 125 mg/dl

### Limiti per circonferenza addominale

| Population                        | Organization (Reference)             | Recommended Waist Circumference Threshold for Abdominal Obesity |   |
|-----------------------------------|--------------------------------------|---|---|
|                                   |                                      | Men   | Women   |
| Europe                            | IDF (4)                              | >94 cm  | >80 cm  |
| Caucasian                         | WHO (7)                              | >94 cm (increased risk)<br>>102 cm (still higher risk)          | >80 cm (increased risk)<br>>88 cm (still higher risk) |
| United States                     | AHA/NHLBI (2) (3) (5)                | >102 cm   | >88 cm  |
| Canada                            | Health Canada (6,8)                  | >102 cm   | >88 cm  |
| European                          | European Cardiovascular Society (16) | >102 cm   | >88 cm  |
| Asian (including Japanese)        | IDF (4)                              | >90 cm  | >80 cm  |
| Asian                             | WHO (11)                             | >90 cm  | >80 cm  |
| Japanese                          | Japanese Obesity Society (12)        | >85 cm  | >80 cm  |
| China                             | Cooperative Task Force (13)          | >85 cm  | >80 cm  |
| Middle East, Mediterranean        | IDF (4)                              | >94 cm  | >80 cm  |
| Sub-Saharan African               | IDF (4)                              | >84 cm  | >70 cm  |
| Ethnic Central and South American | IDF (4)                              | >85 cm  | >80 cm  |

### Sindrome Metabolica: diagnosi ed aspetti generali

Mario Parillo

UO Geriatria Endocrinologia e Malattie del Ricambio

### Metabolic Syndrome: Prevalence Increases with Age

In NHANES III, 47 million or 23% of US adults had the metabolic syndrome.



Adapted from: Ford ES, et al. JAMA 2002;287:356-359.

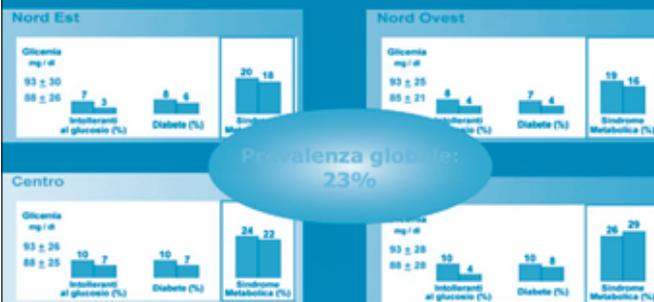
Circulation



Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity  
K.G.M.M. Alberti, Robert H. Eckel, Scott M. Grundy, Paul Z. Zimmet, James L. Cleeman, Karen A. Donato, Jean-Charles Fruchart, W. Philip T. James, Catherine M. Loria and Sidney C. Smith, Jr

Circulation. 2009;120:1640-1645; originally published online October 5, 2009;

### Prevalenza di sindrome metabolica nelle macroaree italiane



It Heart J May 2003 Vol 4/Suppl.4

### Criteri per la diagnosi di Sindrome Metabolica

| Measure   | Categorical Cut Points  |
|---|---|
| Elevated waist circumference*   | Population- and country-specific definitions                          |
| Elevated triglycerides (drug treatment for elevated triglycerides is an alternate indicator)                                    | ≥150 mg/dL (1.7 mmol/L)   |
| Reduced HDL-C (drug treatment for reduced HDL-C is an alternate indicator)  | <40 mg/dL (1.0 mmol/L) in males;<br><50 mg/dL (1.3 mmol/L) in females |
| Elevated blood pressure (antihypertensive drug treatment is a patient with a history of hypertension is an alternate indicator) | Systolic ≥130 and/or diastolic ≥85 mm Hg                              |
| Elevated fasting glucose (drug treatment of elevated glucose is an alternate indicator)   | ≥100 mg/dL  |

Table 2. Association of Metabolic Syndrome With Development of CHD, Stroke, and Type 2 Diabetes Mellitus

| Characteristic  | Metabolic Syndrome |                    |
|---|--------------------|--------------------|
|   | Absent (n = 2495)  | Present (n = 1332) |
| Major CHD event (n = 763, 8.6/1000 person-years)          |                    |                    |
| Cumulative incidence, %                                   | 13.0               | 20.4               |
| Adjusted RR*  | 1.00               | 1.64 (1.41-1.90)   |
| Major stroke event (n = 291, 3.2/1000 person-years)       |                    |                    |
| Cumulative incidence, %                                   | 5.0                | 7.6                |
| Adjusted RR*  | 1.00               | 1.61 (1.25-2.06)   |
| Diabetes mellitus type 2 (n = 299, 3.3/1000 person-years) |                    |                    |
| Cumulative incidence, %                                   | 3.7                | 12.1               |
| Adjusted RR*  | 1.00               | 3.57 (2.83-4.50)   |



## Importanza dell'autocontrollo nella gestione della malattia diabetica

Giuseppe Marelli  
Responsabile S.S.D. Diabetologia  
Endocrinologia e Nutrizione Clinica  
Azienda Ospedaliera Desio e Vimercate  
Ospedale Desio (MB)

### Il paziente diabetico deve essere in grado di:

- effettuare una lettura della propria glicemia,
- interpretare i risultati e intraprendere una decisione
- percepire i collegamenti tra specifici comportamenti (dieta, esercizio fisico) e i risultati della misurazione glicemica,
- mettere in atto autonomamente comportamenti correttivi, farmacologici e non, in risposta ai risultati delle misurazioni glicemiche

[Livello I, Claretal (2010)].

### AUTOCONTROLLO GLICEMICO

Il termine **autocontrollo** si riferisce :

- misurazione delle glicemie da parte del paziente
- finalizzato a portare il paziente all'autogestione

Il compenso metabolico viene valutato misurando l'Hb glicata.

A cosa serve allora

l'automonitoraggio domiciliare ??

Il termine **autogestione** si riferisce :

- misurazione delle glicemie da parte del paziente
- all'interpretazione dei risultati glicemici
- ai conseguenti interventi terapeutici volti a migliorarli (sull'alimentazione, l'attività fisica e/o i farmaci)
- che le persone con diabete devono essere educate a effettuare
- in collaborazione con il personale sanitario

A valutare momenti particolari di rilevazione della glicemia

- L'iperglicemia post-prandiale
- La valutazione di eventuali situazioni di variabilità glicemica
- La gestione delle situazioni di emergenza (iperglicemia, ipoglicemia)
- La gestione dell'attività fisica
- La gestione personalizzata dell'alimentazione
- La gestione della gravidanza nella diabetica e del diabete gestazionale

### Educare all'autocontrollo glicemico

E' essenziale che le persone con diabete ricevano educazione su come utilizzare l'automonitoraggio della glicemia e, soprattutto, su come interpretare e applicare risultati

[Livello I, Franzet al (2010)].

### L'autocontrollo Glicemico

Per chi è raccomandato e siamo sicuri che serve ??

### Autocontrollo della glicemia

- Personale affette da diabete mellito di tipo 1 ✓ Raccomandata
- Personale affette da diabete di tipo 2 trattate con insulina ✓ Raccomandata
- Personale affette da diabete di tipo 2 NON insulino-trattate Non esiste un consenso sull'utilità dell'automisurazione
  - Risultati non confermati dagli studi clinici randomizzati controllati e dagli studi osservazionali

### VANTAGGI DELL'AUTOCONTROLLO per il paziente

- Controlla l'andamento glicemico in condizioni abituali di vita
- Consente controlli rapidi, agevoli
- Rende possibile raggiungere obiettivi clinici ed educazionali

|  |  |
|--|--|
| <p><b>OBIETTIVI CLINICI</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Controllare i target glicemici</li> <li>Fornire indicazioni sulla terapia</li> <li>Valutare l'efficacia della terapia</li> <li>Consentire modifiche di terapia</li> <li>Identificare l'ipoglicemia silente</li> </ul> | <p><b>OBIETTIVI EDUCATIVI</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Capire perché sta male</li> <li>Rendersi conto di come va il controllo; il paziente capisce che può migliorare sbagliando.</li> <li>Imparare ad <i>aggiustare il tiro</i>: può patteggiare con il medico tra i suoi bisogni e quelli della cura, sperimentare soluzioni alternative</li> <li>Sentirsi libero di agire</li> <li>Acquisire la consapevolezza di essere in grado di governare, seppur guidato, il suo controllo glicemico</li> </ul> |
|--|--|

### L'autocontrollo nei pazienti con DMT1: miglior controllo e ritardo delle complicanze

• **Aggiustare la terapia insulinica in accordo al SMBG permette un miglior controllo glicemico oltre che di ritardare l'insorgenza e la progressione delle complicanze**

Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med 1993; 329:977-986

### L'autocontrollo glicemico :

- 1) E' indicato solo nel diabete tipo 1
- 2) E' indicato solo nel diabete 2
- 3) E' indicato nelle persone con diabete in trattamento insulinico
- 4) E' indicato solo nel diabete gestazionale

### Structured Self-Monitoring of Blood Glucose Significantly Reduces A1C Levels in Poorly Controlled, Noninsulin-Treated Type 2 Diabetes

Results from the Structured Testing Program study

WILLIAM H. POLSKY, PhD<sup>1,2</sup>      ZHIHONG JELSONSKI, MS<sup>3</sup>  
 LAWRENCE FORBES, PhD<sup>3</sup>      BETTINA PETERSON, PhD<sup>3</sup>  
 CHARLES H. SCHUMAN, MD<sup>4</sup>      MATTHIAS SCHWEIBER, MD<sup>5</sup>  
 DOROTHY A. HENNIN, ARNP<sup>6</sup>      ROBIN S. WAGNER, DVM, PhD<sup>6</sup>  
 CHRISTOPHER G. PARKS, MS<sup>7</sup>

Diabetes Care 34:262-267, 2011

**OBJECTIVE**—To assess the effectiveness of structured blood glucose testing in poorly controlled, noninsulin-treated type 2 diabetes.

**RESEARCH DESIGN AND METHODS**—This 12-month, prospective, cluster-randomized, multicenter study recruited 483 poorly controlled (A1C ≥7.5%), insulin-naïve type 2 diabetic subjects from 34 primary care practices in the U.S. Practices were randomized to an active control group (ACG) with enhanced usual care or a structured testing group (STG) with enhanced usual care and at least quarterly use of structured self-monitoring of blood glucose (SMBG). STG patients and physicians were trained to use a paper tool to collect/interpret 7-point glucose profiles over 3 consecutive days. The primary end point was A1C level measured at 12 months.

### Il laboratorio in diabetologia

Claudio Tubili

### VANTAGGI DELL'AUTOCONTROLLO per il medico

- Controlla l'andamento glicemico in condizioni abituali di vita
- Consente controlli rapidi, agevoli
- Rende possibile raggiungere obiettivi clinici ed educazionali

|  |  |
|--|--|
| <p><b>OBIETTIVI CLINICI</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stabilire i livelli glicemici da raggiungere</li> <li>• Istruire il paziente ad interpretare i valori glicemici per intervenire modificando la terapia</li> <li>• Valutare l'efficacia della terapia</li> <li>• Modificare il piano terapeutico</li> <li>• Identificare l'ipoglicemia subclinica</li> <li>• Monitorizzare l'andamento del compenso</li> </ul> | <p><b>OBIETTIVI EDUCATIVI</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Impostare una relazione terapeutica efficace fondata su dati di realtà</li> <li>Patteggiare tra i bisogni di cura e quelli del paziente</li> <li>Gestire gli errori</li> <li>Identificare piccoli obiettivi raggiungibili</li> <li>Evidenziare i rischi nell'ottica della risoluzione dei problemi</li> </ul> |
|--|--|

N. Mareschioni - GRUPPO PERCORSI ASSISTENZIALI - Bologna 2009

### Glicemia

Plasma (siero)

Sangue intero

- Acqua libera: valori superiori di -15%

Glicolisi dopo il prelievo: riduzione dei valori

### Vantaggi e Limiti dell'HbA<sub>1c</sub> rispetto alla glicemia



- Migliore standardizzazione del dosaggio
- Espressione della glicemia media di un lungo periodo
- Minore variabilità biologica
- Minore instabilità pre-analitica
- Non necessita di digiuno
- Non è influenzata da perturbazioni acute
- Stesso parametro usato per il monitoraggio clinico del diabete

- Paesi dove i costi del test sono tali da escluderne un utilizzo routinario;
- Emoglobinopatie (HbS, HbC, HbF e HbE), anemia emolitica, malaria cronica, importanti perdite di sangue o trasfusioni;
- Anemia sideropenica;
- Diabete di tipo 1 a rapida evoluzione;

*In questi casi il diabete dovrebbe essere diagnosticato con il riscontro dei sintomi clinici e dalla misurazione dei livelli di glicemia.*

AMD-SID, Standard Italiani 2010

### Gestione della Dislipidemia



#### Obiettivi terapeutici

- In soggetti senza CVD evidente**
  - Obiettivo Primario: LDL <100 mg/dL (2.6 mmol/L) (B)
- In soggetti con CVD**
  - LDL <70 mg/dL (1.8 mmol/L), anche usando statine ad alte dosi (B)
- Sono desiderabili valori di Trigliceridi <150 mg/dL (1.7 mmol/L), HDL >40 mg/dL (1.0 mmol/L) nell'uomo e >50 mg/dL (1.3 mmol/L) nella donna (C)**

ADA, VI. Prevention, Management of Complications, Diabetes Care 2013; 36(suppl 1): S31

### Correlazione fra HbA<sub>1c</sub> e Glicemia media

| HbA <sub>1c</sub> (%) | Glicemia |                              |
|-----------------------|----------|------------------------------|
|                       | mg/dL    | HbA <sub>1c</sub> (mmol/mol) |
| 6                     | 126      | 42                           |
| 7                     | 154      | 53                           |
| 8                     | 183      | 64                           |
| 9                     | 212      | 75                           |
| 10                    | 240      | 86                           |
| 11                    | 269      | 97                           |
| 12                    | 298      | 108                          |

Conversione vecchia misurazione-nuova misurazione: (vecchia x 11) - 24  
Conversione nuova misurazione-vecchia misurazione: (nuova + 24) : 11

ADA, V. Diabetes Care, Diabetes Care 2013; 36(suppl 1): S19, Table 8.

### Screening microalbuminuria (AER)

```

    graph TD
      A[Es. urine standard] --> B[Proteinuria presente]
      A --> C[Proteinuria assente]
      B --> D[Valutazione quantitativa della proteinuria]
      B --> E[Stima GFR]
      C --> F[A/C]
      C --> G[Raccolta 24 h]
      C --> H[Raccolta temporizzata]
  
```

Ripetere ogni anno:  
DT1 > 5 aa  
DT2 dalla diagnosi  
D in gravidanza (preeclampsia)

### Non necessari per la diagnosi:



- Rilevazioni glicemia capillare con glucometro
- Profilo glicemico
- Insulinemia basale e dopo OGTT
- C-peptide
- Auto-anticorpi (Livello della prova III, Forza della raccomandazione E)

### Tabella 13 Anormalità nella escrezione di albumina (ADA 2007)

| CATEGORIA        | RACCOLTA SPOT (µg/mg CREATININA) | RACCOLTA MINUTATA (µg/min) | RACCOLTA NELLE 24 ORE (mg/24 ORE) |
|------------------|----------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| Normoalbuminuria | <30                              | <20                        | <30                               |
| Microalbuminuria | 30-299                           | 20-199                     | 30-299                            |
| Macroalbuminuria | ≥300                             | ≥200                       | ≥300                              |

Conferma diagnostica: almeno due rilevazioni positive su tre nell'arco di 6 mesi

### Gestione della Dislipidemia



#### Screening

- Nella maggior parte dei pazienti adulti, controllare il profilo lipidico almeno una volta l'anno (B)
- Nei soggetti a basso rischio (LDL col <100 mg/dL, HDL >50 mg/dL, trigliceridi <150 mg/dL), l'assetto lipidico può essere controllato ogni 2 anni (E)

ADA, VI. Prevention, Management of Complications, Diabetes Care 2013; 36(suppl 1): S32

### Stadi della Malattia Renale Cronica (CKD)



| Stadio | Descrizione                                  | GFR (mL/min per 1.73 m <sup>2</sup> superficie corporea) |
|--------|--|--|
| 1      | "Danno renale" * con GFR normale o aumentato | ≥90  |
| 2      | "Danno renale" * con GFR lievemente ridotto  | 60-89  |
| 3      | GFR moderatamente ridotto                    | 30-59  |
| 4      | GFR gravemente ridotto                       | 15-29  |
| 5      | Insufficienza renale                         | <15 o dialisi  |

GFR = glomerular filtration rate  
\* "Danno renale" definito da test urinari, ematici o di imaging patologico

ADA, VI. Prevention, Management of Complications, Diabetes Care 2013; 36(suppl 1): S35-S36, Table 12

**Diabetes Care**  
Classificazione 2013  
A.B.C.

## Screening della Nefropatia

- **Albuminuria ogni anno (B)**
  - Nel Dt1 con durata di malattia  $\geq 5$  anni
  - In tutti i Dt2 sin dalla diagnosi
- **Creatininemia almeno una volta l'anno (E)**
  - In tutti i diabetici adulti indipendentemente dal grado di albuminuria
  - La Creatininemia dovrebbe essere utilizzata per stimare il GFR e stadiare la malattia renale (se presente)

Natl Kidney Found; ADA; SID-AMD

**Diabetes Care**  
Classificazione 2013  
A.B.C.

## Valutazione complessiva del Diabete

**Laboratorio:**

- **HbA1c**, se non effettuata negli ultimi 2–3 mesi
- **Se non effettuati nell'ultimo anno:**
  - Assetto lipidico (Colesterolo totale, LDL, HDL e Trigliceridi)
  - Tests di funzionalita' epatica
  - Microalbuminuria con rapporto Alb/Creat (spot)
  - Creatinina, eGFR
  - TSH (in caso di Dt1, dislipidemia, o donne > 50 aa.

ADA. V. Diabetes Care. Diabetes Care 2013; 36(suppl 1): S17, Tabella 7.

**Diabetes Care**  
Classificazione 2013  
A.B.C.

## Controllo Glicemico, Pressorio e Lipidico negli Adulti

|                     |                                       |
|---------------------|---------------------------------------|
| HbA1c               | <7.0% <sup>*</sup>                    |
| Pressione Arteriosa | <140/80 mmHg <sup>†</sup>             |
| Lipidi: LDL         | <100 mg/dL (<2.6 mmol/L) <sup>‡</sup> |

*Statine nei pazienti con storia di IMA o eta' >40+ o altri FR*

\*Obiettivi flessibili possono essere appropriati per i singoli pazienti in base a durata del diabete, eta', aspettativa di vita, comorbidita', CVD o complicazioni microvascolari avanzate, hypoglycemia unawareness, ecc.  
†Obiettivi diversi possono essere appropriati sulla base delle caratteristiche del paz. E' della responsa alla terapia.  
‡In soggetti con CVD evidente, e' consigliabile un livello inferiore di LDL di <70 mg/dL (1.9 mmol/L), usando alte dosi di statine.

ADA. VI. Prevention, Management of Complications. Diabetes Care 2013; 36(suppl 1): S33, Tabella 10.

## Il valore di Emoglobina glicata (HbA1c) rappresenta la media delle glicemie:

- 1) del mese precedente al suo dosaggio
- 2) dei 2 mesi precedenti al suo dosaggio
- 3) dei 3 mesi precedenti al suo dosaggio
- 4) dei 4 mesi precedenti al suo dosaggio

## TESSUTO ADIPOSO: DIAGNOSTICA PER IMMAGINI E ISTOLOGICA

M. Petrelli<sup>1</sup>, L. Petroni<sup>2</sup>, R. Situlin<sup>3</sup>, F. Vignati<sup>4</sup>,

<sup>1</sup> SOD Dietetica e Nutrizione Clinica, Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedali Riuniti, Ancona, <sup>2</sup> Centro Obesità e Nutrizione Clinica, Villa Igea, Forlì,

<sup>3</sup> UCO Clinica Medica, Ospedale di Cattinara, Dipartimento Universitario Clinico di Scienze Mediche, Chirurgiche e della Salute, Trieste,

<sup>4</sup> UOC di Endocrinologia, Diabetologia e Nutrizione Clinica Ospedale San'Anna Como

### Il tessuto adiposo: distribuzione nell'organismo e diversità metabolica e clinica delle sue componenti

Il tessuto adiposo costituisce la più importante riserva energetica dell'organismo, funge poi da isolante termico (il sottocutaneo) e da "cuscinetto" protettivo intorno gli organi (il viscerale) e infine svolge funzioni endocrine, per cui è stato definito "organo adiposo". Nell'adulto, indicativamente, viene considerata normale una quantità di tessuto adiposo intorno al 15-20% del peso corporeo nell'uomo e al 25-30% nella donna. Soggetti sportivi molto allenati possono scendere al 7-9%. Nell'obesità le percentuali di adipe sono invece aumentate. Oltre alla massa adiposa totale è clinicamente rilevante la definizione della sua distribuzione corporea. Già nel 1956, Vague aveva messo in relazione la localizzazione addominale dell'adipe con un aumentato rischio cardiovascolare. Numerose ricerche hanno poi contribuito a definire i molteplici aspetti fisiopatologici delle osservazioni iniziali. L'accumulo di tessuto adiposo in eccesso, in particolare a livello addominale, è associato a diverse alterazioni metaboliche e complicanze, tra cui ridotta sensibilità insulinica, iperglicemia, dislipidemie, diminuzione delle sintesi proteiche nette a livello del muscolo scheletrico, con perdita di massa muscolare, fino alla sarcopenia, ipertensione arteriosa, diabete mellito, sindrome metabolica e incremento del rischio cardiovascolare e della predisposizione allo sviluppo di varie forme di neoplasie. La valenza in termini di morbilità e mortalità della distribuzione dell'adipe ha portato a nuove definizioni dei compartimenti adiposi, utili ai fini diagnostici, prognostici e terapeutici. In particolare, il tessuto adiposo è stato suddiviso in due componenti principali quello periferico, o adipe sottocutaneo (SAT, Subcutaneous Adipose Tissue) e quello centrale, o viscerale (VAT, Visceral Adipose Tissue). Il primo, equivale di norma all'80-85% del tessuto adiposo totale, include una componente superficiale, caratterizzata da una strutturazione ordinata in piccoli lobuli, separati da setti verticali ravvicinati, e una componente profonda, morfologicamente meno strutturata. La parte profonda è più sviluppata a livello dorsale e si esten-

de alla parte inferiore delle costole in senso cefalico, e alla plica gluteale e talora all'arto inferiore, in senso caudale.

Il compartimento centrale, pari al restante 15-20%, è formato dall'insieme del tessuto adiposo distribuito nelle diverse cavità corporee con una quota toracica (o pericardica), una addominale e una pelvica (urogenitale e gonadale). La componente addominale è suddivisa ulteriormente in una parte intraperitoneale, composta prevalentemente dall'adipe omentale, mesenterico e ombelicale, a drenaggio ematico nel circolo portale, e in una extraperitoneale, peripancreatica e perirenale, con drenaggio nella circolazione sistemica. Altro adipe è poi sparso attraverso l'organismo a livello perimuscolare, perivascolare e paraosseo. L'entità di accumulo di tessuto adiposo e le sedi di distribuzione sono influenzati da diversi fattori, tra cui sesso, età, genotipo, gruppo etnico di appartenenza, alimentazione e livelli di attività fisica. I maschi tendono ad accumulare più adipe a livello viscerale, per cui questa tipologia di distribuzione è stata definita androide, nelle femmine il deposito di tessuto adiposo prevale invece a livello sottocutaneo, con una distribuzione detta ginoide. I maschi presentano un SAT addominale profondo superiore a quello delle femmine, nelle quali invece è maggiormente rappresentato il SAT addominale superficiale. L'invecchiamento si associa ad un aumento del VAT in entrambi i sessi. Nell'obesità si ha generalmente un incremento sia del SAT, proporzionale al grado di sovrappeso, sia del VAT, meno strettamente correlato al peso corporeo. L'adipe sottocutaneo e quello centrale presentano funzioni metaboliche diverse. Il VAT è caratterizzato da attività lipogeniche e lipolitiche e di sintesi di citochine pro-infiammatorie (interleuchina-6 e tumour necrosis factor (TNF) più elevate e risulta maggiormente correlato alle alterazioni cardio-metaboliche associate al sovrappeso. In soggetti obesi, con complicanze, le cellule del VAT sono ipertrofiche, con dimensioni maggiori di quelle del tessuto sottocutaneo, presentano una più elevata lipolisi con aumentata immissione in circolo di acidi grassi liberi (responsabili di dislipidemia, infiltrazione ectopica di grasso a livello muscolare, epatico e

del pancreas e resistenza insulinica) e maggiore sintesi di adipochine, coinvolte nei processi infiammatori. Queste alterazioni sarebbero associate, in condizioni di bilancio calorico positivo, a una ridotta adipogenesi viscerale, da insufficiente reclutamento e differenziazione di adipociti. Questo porterebbe all'ipertrofia delle cellule e all'innescamento di processi disfunzionali patogenetici. Un'associata accresciuta adipogenesi a livello dell'adipe sottocutaneo potrebbe essere invece compensatoria e attenuerebbe il rischio metabolico, tuttavia, la formazione di nuove cellule può non essere adeguata anche in questa sede. Dal punto di vista metabolico il SAT è la sorgente principale di leptina e mostra una debole correlazione con la resistenza all'insulina, inoltre è associato a un profilo lipidico favorevole. Queste caratteristiche riguardano il SAT addominale superficiale e quello gluteo-femorale. Il SAT addominale profondo sembra presentare invece caratteristiche più vicine al VAT, con una correlazione positiva con la resistenza insulinica, l'ipertensione arteriosa e le dislipidemie. Si ritiene pertanto che i livelli di SAT addominale profondo abbiano un ruolo nelle complicanze dell'obesità e debbano pertanto essere valutati insieme al VAT. Il rilievo, solo apparentemente paradossale, da un lato di soggetti sovrappeso, ma privi di alterazioni metaboliche e di infiammazione, e dall'altro di soggetti normopeso, ma con complicanze tipicamente associate all'obesità, è da attribuirsi a differenze nella distribuzione del tessuto adiposo viscerale. I primi, equivalenti a circa il 30% della popolazione obesa, presentano generalmente una minore localizzazione centrale del grasso e una meno frequente presenza di grasso ectopico, a livello epatico e muscolare, rispetto a soggetti con eguale livello di sovrappeso, ma con complicanze metaboliche. I secondi sono caratterizzati da un SAT ridotto e da una maggiore adiposità viscerale, rispetto a soggetti di peso equivalente, per cui possono essere considerati come fenotipicamente normopeso ma metabolicamente obesi. Per questi soggetti, viene utilizzato anche l'acronimo 'Tofi' = Thin outside and fat inside). La diversa distribuzione dell'adipe spiega anche il maggior rischio cardiovascolare nei maschi rispetto alle femmine, almeno fino al termine dell'età fertile. Con il calo ponderale, in soggetti con obesità addominale, il VAT, a maggiore attività lipolitica, va incontro a una riduzione di maggiore entità. L'obesità sarcopenica è al centro di un grande recente interesse scientifico, infatti è associata a un rischio metabolico raddoppiato, mediato sia dalla ridotta massa muscolare, sia dall'eccesso di tessuto adiposo. Il calo ponde-

rale può aggravare la perdita di massa muscolare rendendo complessa la terapia del sovrappeso nei soggetti sarcopenici. Da qui l'importanza di coniugare metodi che studino sia l'entità e la distribuzione dell'adipe, sia quelle della massa magra.

## **Misurazione del tessuto adiposo e limiti delle metodiche disponibili**

### **Plicometria**

La plicometria permette di rilevare lo spessore del SAT a livello degli arti (pliche bicipitale, tricipitale, della coscia) e del tronco (pliche sottoscapolare e sovrailiaca). I valori misurati possono essere confrontati, limitatamente alle pliche tricipitale e sottoscapolare, con quelli in percentili, di popolazioni americane di etnia mista, la cui più recente pubblicazione risale al 2008. Tuttavia mancano standard di riferimento specifici per altre popolazioni. È possibile comunque il confronto tra rilevazioni longitudinali. Più spesso viene utilizzata la somma delle misurazioni di più pliche cutanee (bicipitale, tricipitale, sottoscapolare e sovrailiaca), rilevate in punti di repere specifici, per il calcolo della massa grassa adiposa totale, secondo formule elaborate Durnin e Womersley all'inizio degli anni '80, da valutazioni del tessuto adiposo sia con plicometria, sia con tecniche più sofisticate, quali la pesata in immersione sottacqua. L'estrapolazione del tessuto adiposo totale con plicometria si fonda sul presupposto che la misurazione in particolari sedi anatomiche dello spessore medio del sottocutaneo dell'organismo rifletta una proporzione costante del grasso corporeo totale. Tale assunzione tuttavia è gravata da un livello di incertezza rilevante. Un altro limite della plicometria è la bassa riproducibilità, per la diversità di pressione applicata nelle misurazioni e per la difficoltà a localizzare esattamente i punti di repere, soprattutto in soggetti affetti da grave obesità. Nei pazienti obesi, inoltre, può esservi una difficoltà oggettiva nel pinzare pliche che superino la massima apertura tra le branche del plicometro, che varia tra i 50 e i 65 mm, a seconda della casa di produzione. Infine negli obesi nella fase di applicazione del plicometro può essere più difficile "scollare" l'adipe sottocutaneo dal tessuto muscolare sottostante. La plicometria permette la valutazione del tessuto adiposo sottocutaneo e indirettamente del totale, ma non di quello viscerale.

### **Bioimpedenziometria. BIA**

La metodica utilizza le differenze di conduzione elet-

trica tra tessuti a composizione diversa, quali la massa magra e quella adiposa. La misurazione della massa magra è influenzata allo stato di idratazione del soggetto, con possibilità di errore che ricadono anche sulla massa grassa, calcolata per sottrazione della massa magra dal peso corporeo totale. Recentemente sono state messe a punto alcune varianti di BIA, dedicate alla definizione del tessuto adiposo intra-addominale, che utilizzano elettrodi posti sulla parete addominale e misurano l'impedenza secondo diversi assi. Pur trattandosi di un'evoluzione interessante sono necessarie tuttavia ulteriori validazioni del metodo.

### **Circonferenze addominali**

Le misurazioni delle circonferenze addominali rappresentano ormai da tempo indici di utilizzo clinico routinario per la valutazione dell'obesità viscerale. La circonferenza addominale (CA) è correlata all'IMC, al tessuto adiposo addominale (sia sottocutaneo, sia intra-addominale, valutati con metodi diretti, come le tecniche di imaging), ai fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione arteriosa, iperglicemia, dislipidemia) e alle loro conseguenze (diabete mellito, coronaropatie, mortalità), anche indipendentemente da altri indicatori clinici e di laboratorio. La CA è considerata un indicatore indiretto di distribuzione viscerale del tessuto adiposo e di rischio cardiometabolico, da associare alla definizione del sovrappeso, ottenuta dalla misurazione dell'altezza e del peso e dal calcolo dell'Indice di Massa Corporea, IMC. Non sono stati tuttavia chiariti in modo definitivo e condiviso i punti di repere per la misurazione della circonferenza addominale, nel soggetto in piedi, a maggior rilevanza clinica. Sono stati utilizzati una varietà di indicatori tra cui: la circonferenza vita (al punto intermedio tra il margine inferiore dell'ultima costola e il margine superiore della cresta iliaca), la circonferenza addominale, CA (rilevata a livello dell'ombelico o al margine superiore della cresta iliaca, nel punto di incrocio con la linea ascellare media) e il rapporto tra circonferenza della vita e quella dei fianchi (WHR, Waist Hip Ratio) (in cui si presuppone che a livello dei fianchi sia presente solo SAT).

La misurazione della CA, spesso comunque indicata in letteratura come "waist circumference" (letteralmente, circonferenza vita), è quella più frequentemente utilizzata come indice di definizione delle categorie di rischio dei soggetti obesi. È stata introdotta nelle linee guida della terapia dell'obesità della National Heart, Lung and Blood Institute, NHLBI del 1998, nelle linee guida italiane LIGIO, degli stessi

anni, e successivamente nei criteri dell'ATP III, per la diagnosi di sindrome metabolica. Le linee guida suggeriscono di misurare la circonferenza in soggetti con IMC tra 25 e 34,9, kg/m<sup>2</sup>, in quanto al di sopra di questi valori il rischio è comunque elevato, e indicano come livelli di cut-off 102 cm nei maschi e 88 cm nelle femmine. Questi valori sono stati derivati da curve di regressione che identificavano i valori di circonferenza addominale in soggetti obesi con un IMC di 30 kg/m<sup>2</sup>, di ambo i sessi, prevalentemente di origine caucasica, residenti a Glasgow, in Inghilterra, e possono quindi essere meno precisi per soggetti con IMC diversi o appartenenti ad altre etnie. I valori di cut-off sono stati ridotti rispettivamente a 94 e 80 cm, nei maschi e nelle femmine, secondo i criteri IDF (International Diabetes Federation) di diagnosi della sindrome metabolica. In ogni caso, una critica mossa all'indice è la sua elevata correlazione con IMC, altezza e peso, che ne limita il valore come marker indipendente. La CA, anche se di facile misurazione, non permette di distinguere il contributo del tessuto adiposo viscerale da quello del sottocutaneo, inoltre i rilievi risultano particolarmente imprecisi in soggetti obesi con una configurazione addominale a grembiule. Un'alternativa utilizzata da alcuni Autori è la misurazione, tramite un calibro, della SAD (Diametro addominale sagittale) ovvero della distanza più corta tra l'addome e il dorso, in soggetti in piedi o in posizione supina. La metodica, specie se applicata in posizione supina, sarebbe più precisa nel definire il VAT, in quanto escluderebbe maggiormente il SAT, che tende a disporsi ai lati del corpo. Un ulteriore indice di recentissima introduzione è l' ABSI, "A Body Shape Index", che utilizza la CA corretta per l'altezza ed il peso secondo la formula:  $ABSI = CA / (IMC^{2/3} \cdot \text{altezza}^{1/2})$ . L'ABSI è scarsamente correlato all'altezza e al peso ed è predittivo di rischio di mortalità precoce.

### **Tecniche di imaging nella valutazione del tessuto adiposo**

Nella pratica clinica, tra gli indicatori indiretti fino ad ora proposti per la valutazione del grasso viscerale, il rapporto tra circonferenza della vita e circonferenza dei fianchi (WHR) e la CA sono stati quelli più frequentemente utilizzati. La possibilità di utilizzare indicatori di distribuzione viscerale più affidabili sta assumendo un'importanza fondamentale visto che la localizzazione centripeta del tessuto adiposo è un fattore di rischio metabolico e cardiovascolare comprovato, e tenuto conto della diversità fenotipica dei soggetti obesi. Servono metodi di analisi dei diversi com-

ponenti del tessuto adiposo più dettagliati, che superino i limiti dell' IMC, dato dalla somma di diversi comparti corporei, ma anche quelli della misurazione della CA, che non distingue tra SAT e VAT. Gli indici di valutazione del tessuto adiposo viscerale idealmente devono presentare caratteristiche di alta specificità (proporzione di dati negativi identificati come tali), accuratezza (ovvero il grado in cui una misurazione si avvicina ai valori quantitativi reali) e precisione (o riproducibilità, ovvero il grado in cui una misurazione ripetuta, nelle stesse condizioni, dà origine agli stessi risultati). Altri aspetti importanti sono la disponibilità delle apparecchiature, i tempi e la facilità di esecuzione, la necessità o meno di training tecnico specifico degli operatori e la rapidità in cui è possibile ottenere i risultati.

Le tecniche di imaging, di diversa complessità quali gli ultrasuoni, la DEXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry), la TAC (Computed tomography , CT) e la MRI (Magnetic Resonance Imaging), alcune già utilizzate come gold standard di riferimento nella definizione della validità delle misurazioni indirette possono offrire una risposta ai limiti di quest'ultime. Vi è un crescente interesse sulla possibilità di utilizzare queste metodiche non solo a livello sperimentale ma anche in ambito clinico. Le caratteristiche delle diverse metodiche sono riassunte nella tabella 1. L'obiettivo è di poter meglio discriminare tra i soggetti obesi, o anche normopeso, quelli a rischio di complicanze cardiometaboliche, tramite una valutazione non solo di tipo quantitativo ma anche qualitativo del tessuto adiposo.

## Ecografia

L'ecografia è una metodica che ha il vantaggio della grande disponibilità. Il pregio del metodo è quello di poter rilevare modificazioni anche modeste del grasso viscerale. Come noto, l'ecografia utilizza onde sonore a una data frequenza (ultrasuoni compresi tra 2 e 20 MHz) generate da un cristallo piezoceramico inserito nella sonda, che viene applicata a sezioni della cute, coperta da un gel, per aumentare l'adesione e eliminare l'aria interposta, del soggetto esaminato. Il segnale acustico di ritorno, o eco, variamente modificato da tessuti e organi di diversa composizione (impedenza acustica), viene captato dalla stessa sonda ed elaborato da parte di un sistema computerizzato. La misurazione degli echi permette di cogliere la posizione dei tessuti- organi sulla base della distanza dalla sonda e di valutarne le dimensioni, la forma e la consistenza. I rilievi vengono effettuati sulla linea

xifo-ombelicale subito al di sopra dell'ombelico, utilizzando una sonda da 3,5 MHz. L'utilizzo dell'ecografia nella diagnostica del SAT e del VAT ne permette una valutazione indiretta, che è resa complessa dalla stessa condizione di sovrappeso. Questa può variamente interferire con la qualità delle immagini ottenute, in modo tanto più rilevante quanto maggiore è il grado di obesità. Innanzitutto il tessuto adiposo in eccesso tende ad attenuare la trasmissione degli ultrasuoni e a rallentare la velocità di trasmissione (nuove tecnologie ricorrono a stime della velocità, che vengono utilizzate nelle procedure di ricostruzione delle immagini); nei soggetti obesi inoltre la distanza tra la cute e gli organi interni è maggiore, il che rende necessario utilizzare delle frequenze più basse, che penetrano più in profondità, ma hanno un più basso potere risolutivo.

Lo spessore del SAT viene facilmente misurato. Il VAT viene rilevato invece come distanza dal margine posteriore dei muscoli addominali all'aorta o alla colonna vertebrale lombare o ai muscoli psoas. Le valutazioni con ecografia hanno dimostrato una buona correlazione con misurazioni eseguite con la TAC, in sezioni singole a livello L4-L5. Tale correlazione è risultata più elevata di quella osservata tra misurazioni eseguite con la TAC e con metodi antropometrici (rilievo della CA). È possibile inoltre misurare l'adipe pre-peritoneale ad esempio come distanza tra la superficie anteriore del fegato e la linea alba. Il limite principale dell'utilizzo degli ultrasuoni è la bassa riproducibilità con possibili variazioni tra esecutori diversi del 4.5-7.9%. Si tratta quindi di una metodica operatore dipendente, che richiede training specifico, esperienza e abilità. Il ricorso a modalità di misurazione altamente standardizzate per quanto riguarda la sede della rilevazione, l'entità della pressione con cui viene applicata la sonda, in modo da evitare compressioni della cavità addominale e distorsioni dell'immagine, e l'attenzione alla fase respiratoria, compiendo tutte le misurazioni al termine di una ispirazione tranquilla e per tre volte, ha dimostrato che è possibile raggiungere CV del 4-5%, sovrapponibili a quelli delle misurazioni antropometriche o delle dirette.

Applicando la metodica in studi longitudinali la misurazione dovrebbe essere idealmente ripetuta dallo stesso operatore.

## Adipometria

Più recentemente è stata introdotta l'adipometria, definita anche plicometria ad ultrasuoni, di derivazio-

ne diretta dal principio ecografico. Utilizza uno strumento a sonda che permette la misurazione diretta dello spessore dell'adipe sottocutaneo, senza la necessità di effettuare una valutazione manuale delle pliche e con la possibilità di visualizzare direttamente in ecografia il SAT superficiale e profondo. Ciò permette una misura indipendente dall'operatore e una precisione sufficiente da poter apprezzare anche piccole variazioni. Tale procedura è stata validata per atleti e persone normopeso. Non vi sono ancora dati circa la sua applicabilità nei soggetti affetti da obesità.

### DEXA (Dual-Energy X-ray Absorptiometry)

La DEXA è considerata il "gold standard" per la valutazione della composizione corporea; l'interesse nato attorno a questa tecnica è in crescita, rimanendo indubbiamente più sicura, accessibile, economica e rapida rispetto a TAC e RM. La DEXA rappresenta uno strumento semplice, sicuro e valido per determinare la composizione corporea negli adulti e nei bambini ed unisce il vantaggio di una elevata accuratezza a quello di essere accessibile anche alle indagini cliniche. Il principio su cui si basa lo studio della composizione corporea tramite DEXA, consiste nell'assunto che il corpo umano è costituito da tre componenti: osso, grasso e massa magra, che sono distinguibili per la loro diversa capacità di attenuare un doppio raggio fotonico che li attraversa. La DEXA produce due picchi fotonici a 40 e 70 KeV; l'attenuazione fotonica in vivo è una funzione della composizione del tessuto. Il coefficiente di attenuazione di un elemento è costante e noto da studi sperimentali, ogni elemento ha un caratteristico coefficiente d'attenuazione a 40 e 70 KeV. Quando i fotoni passano a due differenti energie attraverso un corpo, il rapporto tra il coefficiente di attenuazione a bassa (40 KeV) e ad alta (70 KeV) energia è chiamato "valore R". Elementi con un alto numero atomico hanno un valore R maggiore: c'è infatti un'associazione sigmoideale tra valore R e numero atomico. Elementi con basso numero atomico come H, C, N e O che sono i principali costituenti dell'acqua e dei composti organici, hanno un basso valore R; elementi che si trovano nei tessuti come Na, K, Ca, hanno un più alto valore R. Il valore R degli acidi grassi e dei trigliceridi è stato calcolato dai loro rispettivi elementi costituzionali. Inoltre, un lavoro di Jensen del 1995 ha mostrato che la valutazione del grasso addominale tramite la densitometria a doppio raggio fotonico non differisce in modo significativo dalla TAC.

Da molti studi è emerso che la valutazione della

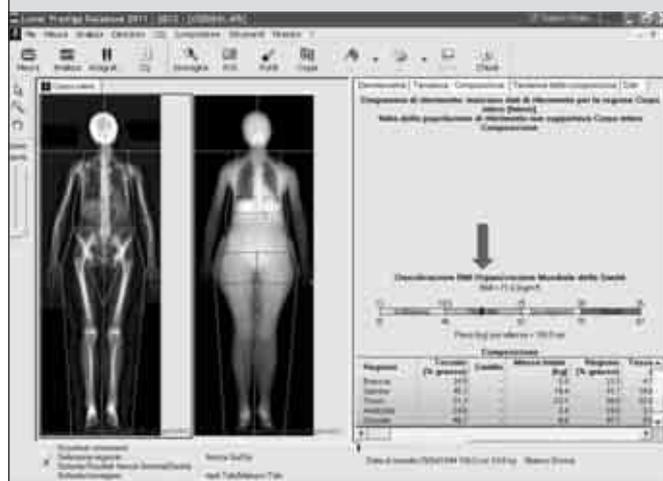
massa grassa a livello lombare mediante DEXA rappresenta il miglior indice predittivo di insulino-resistenza ed altri fattori di rischio cardio-metabolico, indipendentemente dalla massa grassa totale. Pertanto, l'utilizzo della DEXA può rappresentare un'utile e valida tecnica per indagare le complesse relazioni tra composizione corporea e fattori di rischio cardiovascolare.

La composizione corporea viene calcolata in totale e in tre regioni standard: tronco (torace, addome e pelvi), arti superiori ed inferiori; inoltre l'operatore, per dividere la parte destra dalla sinistra, posiziona una linea sagittale passante per il centro del corpo basandosi su punti di riferimento anatomici (cranio, colonna, pelvi e gambe).

I vantaggi che offre l'uso della DEXA per la valutazione della composizione corporea, consistono nel fatto che il tempo di esposizione è relativamente breve (< 10 minuti), la precisione è buona (errore di riproducibilità < 1-2%) e la dose di radiazione è minima (0.015-0.06 mRem).

Il paziente viene posizionato su un lettino sormontato da un braccio mobile che, scorrendo lungo una serie di linee trasversali distanziate di un centimetro di intervallo, in poco tempo (8-9 minuti) effettua la scansione completa di tutto il corpo. Non è necessario il digiuno. Devono intercorrere almeno due giorni tra l'esecuzione di uno studio scintigrafico con  $^{99m}\text{Tc}$  e l'effettuazione della DEXA. L'esame va procrastinato di alcuni giorni in caso di indagini diagnostiche con mezzo di contrasto baritato.

**Figura 1.** Scansione DEXA di donna normopeso. La freccia rossa indica la condizione sulla barra colorata, al di sotto della quale è possibile leggere la suddivisione in compartimenti corporei con le relative misure in termini di massa totale, % di grasso e tutti gli altri dati ottenibili scorrendo il menù verso destra (non visibile nell'immagine).



**Figura 2.** Scansione DEXA di donna gravemente obesa. Notare le differenze con la figura precedente: La freccia rossa indica il BMI e le % di grasso nella tabella.



## Tomografia assiale computerizzata (TAC) e Risonanza magnetica (MRI, Magnetic Resonance Imaging)

La TAC e la RM sono metodiche di imaging complesse, gold standard di riferimento, che permettono di definire con elevata accuratezza in vivo sia la massa adiposa totale, sia la distribuzione distrettuale del tessuto adiposo con definizione del VAT e del SAT e anche del tessuto adiposo bruno. La RM ha il grande vantaggio di non esporre i pazienti a radiazioni ionizzanti. Le apparecchiature per queste indagini, per il diametro circoscritto a circa 60 cm del tunnel di scansione possono essere utilizzate soltanto in soggetti con un peso massimo intorno a circa 150 kg. Questo pone dei limiti alla loro utilizzazione nella clinica dell'obesità.

### *TAC, Tomografia assiale computerizzata*

La TAC utilizza radiazioni X, che vengono emesse in forma di ventaglio da una sorgente che ruota intorno e all'interno di una struttura cilindrica (tunnel di scansione), attraverso cui viene fatto passare il soggetto da esaminare, steso su un tavolo mobile, che viene fatto avanzare attraverso il tunnel. I raggi X passando attraverso i tessuti a diversa composizione, vengono attenuati in modo differenziato. Le radiazioni vengono quindi captate da gruppi di rilevatori posizionati di fronte alla sorgente di raggi-x, in modo da registrare i segnali provenienti dalle diverse angolature di esposizione alle radiazioni, ottenute con la rotazione della sorgente. L'elaborazione computerizzata delle radiazioni rilevate produce delle immagini tomografiche o sezioni di specifiche aree corporee, in un piano assiale o trasverso, perpendicolare all'asse lungo del

corpo. I più moderni sistemi permettono di ottenere immagini anche sugli altri piani frontale e longitudinale e immagini tridimensionali volumetriche derivate da molteplici immagini bidimensionali. Nelle prime apparecchiature il tavolo rimaneva fisso durante la rotazione della sorgente e dei rilevatori e veniva fatto avanzare, prima di ogni successiva esposizione ai raggi X. Nelle apparecchiature di nuova generazione invece vi è una rotazione continua con movimenti a elica o a spirale della sorgente e dei rilevatori intorno al soggetto sul tavolo, che a sua volta viene sottoposto a una progressione lenta ed ininterrotta. In alternativa viene utilizzata la TC multistrato (multi-slice o multi-detector) che utilizza più corone di sensori, in luogo di una corona unica, permettendo l'acquisizione simultanea di molteplici sezioni trasverse.

### *Risonanza magnetica*

RM, Magnetic Resonance Imaging (MRI). La RM offre il grande vantaggio di evitare l'esposizione alle radiazioni ionizzanti. La MRI rileva i segnali emessi, dopo esposizione a un forte campo magnetico, dai protoni, a carica positiva, che compongono il nucleo di un atomo. I nuclei seguono un movimento di spinning intorno al proprio asse, formando una corrente elettrica infinitesimale che produce un dipolo magnetico, normalmente orientato a random, con una magnetizzazione netta eguale a zero. La MRI utilizza più frequentemente la magnetizzazione degli atomi di idrogeno (con un nucleo contenente un singolo protone, 1H), ampiamente presenti nei composti organici, tra cui l'acqua e i trigliceridi del tessuto adiposo. Il grande numero di atomi rende possibile la rilevazione dei segnali. L'applicazione del campo magnetico determina l'allineamento dei dipoli dei nuclei con una magnetizzazione netta secondo un asse longitudinale. L'applicazione successiva di onde radio, di frequenza equivalente a quella della rotazione dei protoni (risonanza), determina assorbimento di energia e il passaggio a una magnetizzazione secondo un asse trasversale. Quando l'emissione di onde radio viene fatta cessare l'energia assorbita viene liberata (rilassamento), secondo due modalità temporali, una di ritorno verso l'asse longitudinale (T1 o spin-lattice relaxation), l'altra associata al venir meno dei segnali emessi dagli spin orientati in senso trasversale (T2 o spin-spin relaxation). Il rilassamento determina l'emissione da parte dei tessuti di un segnale o eco, che viene misurato e che dà origine alle immagini. Le stimolazioni con onde radio vengono ripetute più volte per ottenere segnali sufficientemente forti, secondo intervalli detti repetition time, TR. Anche il rilassamento degli eco viene eseguito in tempi specifici



**Tabella 1.** Confronto tra diverse metodiche di imaging utili alla valutazione del tessuto adiposo

| METODO           | Specificità | Accuratezza | Riproducibilità | Informazioni fornite   | Vantaggi  | Limiti                                       |
|------------------|-------------|-------------|-----------------|--|---|--|
| <b>ECOGRAFIA</b> | Media       | Alta        | CV < 2 % - 8 %  | Indirette (misura delle distanze)  | Noesposizione a radiazioni<br>Ampia disponibilità     | Necessità di operatori esperti               |
| <b>DEXA</b>      | Bassa       | Alta        | CV: 1-4 %       | Indirette (misura del grasso corporeo totale e del tronco)                       | Esposizione modica (radiazioni 0.003-0.06 mSv)        | Dimensioni del soggetto<br>Software dedicato |
| <b>TAC</b>       | Molto alta  | Molto alta  | CV: 1.2-4.3%    | Dirette, identificazione di VAT e SAT. Sezioni singole predittive del VAT totale | Esposizione a radiazioni 6.0-10.0 mSv/ per multislice | Dimensioni del soggetto<br>Software dedicato |
| <b>MR</b>        | Molto alta  | Molto alta  | CV:2.1-6.5%     | Come per la TAC  | Non esposizione a radiazioni                          | Come per la TAC                              |

**Tabella 2.** Valori di Fat Mass (FM) indicativi di obesità

|                    |  | Uomini   | Donne  |
|--------------------|--|--|--|
| WHO (1995)         | BMI pari a 30 kg/m <sup>2</sup> in un campione di soggetti danesi        | 30% all'età di 20 aa<br>40% all'età di 60 aa   | 40% all'età di 20 aa<br>50% all'età di 60 aa   |
| De Lorenzo (2003)  | 596 donne e 294 uomini italiani, apparentemente sani, età 18-83 anni     | normale < 25%<br>aumentata > 25%<br>molto aumentata > 30%  | normale < 35%<br>aumentata > 35%<br>molto aumentata > 40%  |
| Movsesyan (2003)   | 404 donne danesi, apparentemente sane, età 18-75 anni                    |  | Cut-off tra "normale" e sovrappeso compreso tra 35-43%; quello tra sovrappeso e obesità tra 40 -50%          |
| Gallagher (2000)   | 380 donne, 291 uomini ; 254 afroamericani e 417 caucasici                | BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup><br>20-39 aa: 25%<br>40-59 aa: 28%<br>60-79 aa: 30%                                | BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup><br>20-39 aa: 39%<br>40-59 aa: 40%<br>60-79 aa: 42%                                |
| Heitmann (2000)    | 735 uomini di 60 aa; follow-up 22 anni                                   | BMI 30.2±2.2 kg/m <sup>2</sup><br>⇒ FM kg 33.1±7.9 (35.8%)   |  |
| Deurenberg (1989)  | 35 uomini e 37 donne apparentemente sani, età 60-83 anni                 | BMI 25±2 kg/m <sup>2</sup><br>⇒ FM 31%   | BMI 25.9±3 kg/m <sup>2</sup><br>⇒ FM 44 %  |
| Zhu (2003)         | 4684 soggetti caucasici (2238 maschi, 2446 femmine)                      | Rischio di s. metabolica<br>BMI 30 kg/m <sup>2</sup><br>⇒ FM > 28%<br>BMI 35 kg/m <sup>2</sup><br>⇒ FM > 35% | Rischio di s. metabolica<br>BMI 30 kg/m <sup>2</sup><br>⇒ FM > 37%<br>BMI 35 kg/m <sup>2</sup><br>⇒ FM > 43% |
| Kyle (2003)        | 2986 maschi e 2649 femmine apparentemente sani. Età 15 e 98 anni         | BMI 30 kg/m <sup>2</sup><br>⇒ FM 28.8%   | BMI 30 kg/m <sup>2</sup><br>⇒ FM 40%   |
| Davison (2002)     | 1526 maschi, 1391 femmine. Età > 70 anni apparentemente sani, NHANES III | FM > 18.9 kg/m <sup>2</sup> (2 quintili superiori)   | FM > 26.4 kg/m <sup>2</sup> (2 quintili superiori)   |
| Baumgartner (2004) | 229 soggetti apparentemente sani, 18-40 anni                             | FM > 28% (valore al disopra del 60° percentile di distribuzione della popolazione di riferimento)            | FM > 40% (valore al disopra del 60° percentile di distribuzione della popolazione di riferimento)            |
| Coin (2008)        | 1866 soggetti italiani età 20-80 anni senza gravi patologie              | 75° percentile: 26.5%  | 75° percentile: 38.4 %   |

**Tabella 3.** Valori di Fat Mass Index, FMI indicativi di obesità

|               |  | FMI  |   |
|---------------|--|--|---|
|               |  | Uomini   | Donne   |
| Kyle (2005)   | 5635 soggetti apparentemente sani                            | 8.3 kg/m <sup>2</sup> corrisponde a BMI = 30 kg/m <sup>2</sup> | 11.8 kg/m <sup>2</sup> corrisponde a BMI = 30 kg/m <sup>2</sup> |
| Coin (2008)   | 1866 soggetti italiani età 20-80 anni, senza gravi patologie | 75° percentile: 7 kg/m <sup>2</sup>                            | 75° percentile: 10.6 kg/m <sup>2</sup>                          |
| Schutz (2002) | 5635 soggetti apparentemente sani e caucasici, 18-98 anni    | 75° percentile: 5.9 kg/m <sup>2</sup>                          | 75° percentile: 7.8 kg/m <sup>2</sup>                           |

## Esami istologici

L'esame istologico del tessuto adiposo, ottenuto tramite biopsia, può fornire alcune informazioni cliniche anche se l'interesse è prevalentemente legato alla ricerca.

Il tessuto adiposo è un tessuto connettivo lasso specializzato nell'accumulo di trigliceridi all'interno di inclusioni citoplasmatiche. Viene classificato come tessuto connettivo in quanto derivante dal mesenchima embrionale. È utile l'identificazione della tipologia di tessuto adiposo nelle sue due varianti in bruno e bianco.

*Tessuto adiposo bruno.* Nell'adulto ha una distribuzione limitata al mediastino, al sottocutaneo tra le scapole, a livello perirenale e aortico. Dal punto di vista istologico è formato da cellule di piccole dimensioni, con nucleo centrale, numerosi mitocondri e inclusioni citoplasmatiche multiple di lipidi. La sua funzione è quella di generare calore, invece che energia, sotto forma di ATP, fenomeno che avviene grazie all'espressione della proteina disaccoppiante UCP-1. Tale funzione è cruciale nel bambino nei primi mesi di vita quando il sistema di termoregolazione è ancora immaturo. Seppur poco rappresentato nell'adulto, è dimostrato che l'esposizione al freddo è in grado di aumentare il numero delle cellule di grasso bruno anche nell'uomo adulto. Anche stati patologici come il feocromocitoma determinano un incremento del tessuto adiposo bruno a seguito del massivo stimolo noradrenergico presente in questi pazienti. Il tessuto adiposo bruno è riccamente vascolarizzato ed innervato.

*Tessuto adiposo bianco.* È formato da cellule di dimensioni medie-grandi, con un'unica inclusione citoplasmatica di lipidi costituiti essenzialmente di trigliceridi e sostanze liposolubili. Il nucleo appare schiacciato ai margini del citoplasma. È ben vascolarizzato con piccoli vasi che corrono nei lembi connettivi fra le cellule.

## Conclusioni

Le tecniche di imaging offrono la possibilità di una valutazione dettagliata del tessuto adiposo e della sua

distribuzione, utile alla definizione del fenotipo del soggetto obeso e del rischio cardiovascolare associato, di affidabilità superiore a quella fornita dalle metodiche indirette. A fronte della crescente diffusione del sovrappeso, è evidente l'importanza diagnostica e prognostica di tali indagini, pur dovendo prendere in considerazione il bilancio tra costi e benefici. La MRI presenta l'indiscutibile vantaggio di non esporre i pazienti a radiazioni ionizzanti e di poter quindi essere applicata in esami di base e di follow-up. La RM con spettroscopia permette una più precisa identificazione delle sedi di accumulo del grasso ectopico. La ridotta disponibilità delle apparecchiature e i costi sono un limite a una più diffusa applicazione di queste metodiche.

L'ecografia fornisce risultati che sono operatore-dipendenti, tuttavia un training adeguato e il ricorso a personale dedicato, migliorano notevolmente la riproducibilità della metodica, che ha il vantaggio della grande disponibilità. Altre tecniche o variazioni di metodiche già collaudate sono al vaglio sperimentale. Nel prossimo futuro è necessario una migliore definizione diagnostica sia del tessuto adiposo, sia della massa magra, strettamente correlati nel determinare le complicanze del sovrappeso in soggetti che presentano una distribuzione viscerale dell'adipe e una ridotta massa muscolare.

## Bibliografia

1. Bedogni G, Borghi A, Battistini NC: Manuale di valutazione antropometrica dello stato nutrizionale. EDRA. 2001. pp. 72-73.
2. Björntorp P. Portal adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arteriosclerosis*. 1990; 10: 493-496.
3. Cinti S. The adipose organ: morphological perspectives of adipose tissues. *Proc. Nutr. Soc.* 2001; 60: 319-328.
4. De Lorenzo A, Deurenberg P, Pietrantuono M, Di Daniele N, Cervelli V, Andreoli A. How fat is obese? *Acta Diabetol* 2003, 40, S254-57.
5. Demerath EW, ShenW, Lee M, Choh AC, Czerwinski SA, Siervogel RM, Towne B. Approximation of total visceral adipose tissue with a single magnetic resonance image. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85: 362-68.

6. Deurenberg P, van der Kooy K, Hulshof T, Evers P.: Body mass index as a measure of body fatness in the elderly. *Eur J Clin Nutr* 1989, 43, 231-36.
7. Formoso G, Taraborrelli M, Guagnano MT, D'Adamo M, Di Pietro AT, Consoli A. Magnetic Resonance Imaging determined visceral fat reduction associates with enhanced IL-10 plasma levels in calorie restricted obese subjects. *PLoS One*. 2012; 7 (12)
8. Galarraga M, Campión J, Muñoz-Barrutia A, Boqué N, Moreno H, Martínez JA, Milagro F, Ortiz-de-Solórzano C. Adiposoft: automated software for the analysis of white adipose tissue cellularity in histological sections. *J Lipid Res*. 2012; 53 (12): 2791-96.
9. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y: Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr* 2000, 72, 694-701.
10. Garrapa GG, Pantanetti P, Arnaldi G, Mantero F, Faloi E. Body composition and metabolic features in women with adrenal incidentaloma or Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86 (11): 5301-6.
11. Golan R, Shelef I, Rudich A. et all. Abdominal Superficial Subcutaneous Fat. A putative distinct protective fat subdepot in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 640-647.
12. Goodsit MM. Evaluation of a new set of calibration standards for the measurement of fat content via DPA and DEXA. *Med Phys*. 1992; 19: 35-44.
13. Gray DS, Fujioka K, Colletti PM, Kim H, Cuyegkeng Y, Pappas T. Magnetic-resonance imaging used for determining fat distribution in obesity and diabetes. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 623-27.
14. Gurr MI., Harwood JL. *Lipid Biochemistry* (4th ed.) London: Chapman and Hall Eds. 1991
15. Jensen MD, Kanaley J., Reed JE., Sheedy PF. Measurements of abdominal and visceral fat with computed tomography and dual-energy X-ray absorptiometry. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 274-278
16. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, David E. Kelley DE, Leibel R L, Nonas C, Kahn R. Waist Circumference and Cardiometabolic Risk: A Consensus Statement from Shaping America's Health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; The Obesity Society; the American Society for Nutrition and the American Diabetes Association. *Obesity* Vol. 15, 2007
17. Krakauer NY, Krakauer JC. A New Body Shape Index Predicts Mortality Hazard Independently of Body Mass Index. *PLoS ONE*, 2007 7 (7): e39504. (2012)
18. Machann J, Horstmann A, Born M, Hesse S, Hirsch FW . Diagnostic imaging in obesity. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2013; 27, 261-277.
19. McDowell, MA e coll. *Anthropometric Reference Data for Children and Adults: United States, 2003-2006*. National Health Statistics Reports. N 10. 2008.
20. Movsesyan L, Tankó LB, Larsen PJ, Christiansen C, Svendsen OL. Variations in percentage of body fat within different BMI groups in young, middle-aged and old women. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2003; 23 (3): 130-33.
21. Müller MJ, Lagerpusch M, Enderle J, Schautz B, Heller M, Bosy-Westphal A. Beyond the body mass index: tracking body composition in the pathogenesis of obesity and the metabolic syndrome. *Obesity reviews*. 2012; 13 (Suppl. 2), 6-13
22. Paradisi G, Smith L, Burtner C, Leaming R, Garvey WT, et al. Dual energy X-ray absorptiometry assessment of fat mass distribution and its association with the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care*. 1999, 22: 1310-1317.
23. *Physical Status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical report Series - 854 - Geneva, 1995*
24. Prado CM, Wells JC, Smith SR, Stephan BC, Siervo M. Sarcopenic obesity: A Critical appraisal of the current evidence. *Clin Nutr*. 2012; 31 (5): 583-601.
25. Sabour S. Single slice vs. volumetric MR assessment of visceral adipose tissue: reliability and validity among the overweight and obese. *Obesity (Silver Spring)*. 2013; 21 (1): 6-7.
26. Shen W, Chen J, Gantz M, Velasquez G, Punyanitya M, Heymsfield SB. A single MRI slice does not accurately predict visceral and subcutaneous adipose tissue changes during weight loss. *Obesity (Silver Spring)*. 2012; 20 (12): 2458-63.
27. Shuster A, Patlas M, Pinthus JH, Mourtzakis M. The clinical importance of visceral adiposity: a critical review of methods for visceral adipose tissue analysis. *Br J Radiol*. 2012; 85 (1009): 1-10.
28. Smorlesi A, Frontini A, Giordano A, Cinti S. The adipose organ: white-brown adipocyte plasticity and metabolic inflammation. *Obes Rev*. 2012; 13 Suppl 2: 83-96.
29. Stolk RP, Meijer R, Mali W, Grobbee DE, van der Graaf Y. Secondary Manifestations of Arterial Disease (SMART) Study Group. Ultrasound measurements of intraabdominal fat estimate the metabolic syndrome better than do measurements of waist circumference. *Am J Clin Nutr*. 2003; 77: 857-60.
30. Stolk RP, Wink O, Zelissen PM, Meijer R, van Gils AP, Grobbee DE. Validity and reproducibility of ultrasonography for the measurement of intra-abdominal adipose tissue. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001; 25 (9): 1346-51.
31. Svendsen OL, Haarbo J, Hassager C. et al. Accuracy of measurements of body composition by dual energy X-ray absorptiometry in vivo. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 605-608.
32. Vague SJ. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. 1956. *Nutrition* 1999; 15: 89-91.
33. Van der Lans AA et al. Cold acclimation recruits human brown fat and increases nonshivering thermogenesis. *J Clin Invest* 2013; 123: 3395-403.
34. Wajchenberg BL, Bosco A, Marone MM, Levin S, Rocha M, Lerário C., Nery M, Goldman J, Liberman B. Estimation of body fat and lean tissue distribution by dual energy X-ray absorptiometry and abdominal body fat evaluation by computed tomography in Cushing's disease. *J. Clin Endocr Metab* 1995; 80: 2791-2794.
35. Wronska A, Kmiec Z. Structural and biochemical characteristics of various white adipose tissue depots. *Acta Physiol* 2012, 205, 194-208.
36. Zhu S, Wang Z, Shen W, Heymsfield SB, Heshka S. Percentage body fat ranges associated with metabolic syndrome risk: results based on the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Am J Clin Nutr* 2003, 78, 228-235.

## DATI DI LABORATORIO NELLA MALNUTRIZIONE PROTEICO-CALORICA

M. Magno<sup>1</sup>, P. Caroli<sup>2</sup>, G. Malfi<sup>3</sup>, S. Morabito<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Responsabile S.S.D. Endocrinologia ASL TA Osp. "SS Annunziata" Taranto, <sup>2</sup> Direttore U.O. Ospedaliero-Territoriale di Dietetica e Nutrizione Clinica P.O. "V.Fazzi" ASL Lecce, <sup>3</sup> Direttore S.C. di Dietetica e Nutrizione Clinica ASO Santa Croce e Carle Cuneo, <sup>4</sup> Responsabile U.O. Servizio Dietetico A.O.O.R. Papardo-Piemonte Messina

La Malnutrizione Calorico Proteica (MCP) può essere definita come "Uno stato di nutrizione subacuto o cronico in cui una combinazione di vari gradi di iper- o iponutrizione e attività infiammatoria provocano un cambiamento della composizione del corpo e riduzione della funzionalità".

In questa moderna definizione vengono sottolineati non solo gli effetti della alimentazione ma anche dell'attività infiammatoria e del tempo necessario al cambiamento della composizione del corpo. Classicamente la MCP può essere classificata in *Marasma* (se prevalentemente Energetica) e *Kwashiorkor* (se prevalentemente Proteica), ma spesso è mista.

L'incidenza della MCP è di difficile quantificazione: in pazienti Ospedalizzati lo studio PIMAI in Italia ha mostrato una frequenza del 28,6% (42% per i paz > 65 a). In pazienti domiciliari non esistono dati su ampia scala ma si stima una percentuale del 20-35%. I pazienti più a rischio di MCP sono quelli con patologia acuta, gastrointestinale, neurologica, oncologica, con BPCO, ortopedica, ma anche quelli in politerapia, ultrasessantenni, che vivono da soli e con basso livello culturale.

Gli effetti della MCP sul cambiamento della composizione del corpo sono molteplici, ma in particolare la Riduzione delle Proteine è causa di maggiore morbilità e mortalità perché responsabile di Riduzione delle difese immunitarie (con ritardo della guarigione e reinfezioni), Ritardo delle cicatrizzazioni (soprattutto nei pazienti chirurgici e allettati), Riduzione della massa muscolare (con perdita di autonomia motoria) e Riduzione della funzionalità di intestino, fegato, polmone e cuore.

Questi quadri clinici sono di difficile gestione a domicilio per cui provocano aumento dei ricoveri, allungamento dei tempi di ricovero e facilità di ricoveri ripetuti, ma anche attivazione di assistenza domiciliare (sanitaria e non) o presso RSA con evidenti ripercussioni sociali ed economiche.

Per tutti questi motivi la MCP è considerata una "MALATTIA NELLA MALATTIA". Date queste premesse è di primaria importanza, prima di arrivare a una diagnosi e una terapia, prevenire la MCP. Per tale scopo possiamo utilizzare alcuni test di screening: innanzitutto il Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) per *screening in comunità*, men-

tre il Nutritional Risk Screening (NRS 2002) è indicato per *screening in ospedale* e il Mini Nutritional Assessment (MNA) per *screening negli anziani*.

Per la sua semplicità parleremo brevemente solo del MUST che si basa sulla combinazione di punteggi relativi a tre parametri: l'indice di Massa Corporea (IMC o BMI), il *calo ponderale negli ultimi 3-6 mesi* e la presenza di *patologie acute che possono ridurre l'intake calorico per più di 5 gg*. Tali parametri sono di facile valutazione anche da personale non necessariamente sanitario o esperto (familiari, badanti, ecc) e il punteggio totale permette di fare diagnosi di Rischio di MCP basso, medio o alto.

In caso di Rischio medio o alto si propone un successivo iter di Valutazione Nutrizionale e eventuale Terapia Nutrizionale

Lo stato nutrizionale di qualsiasi soggetto è ovviamente legato al mantenimento di un equilibrio costante tra apporto e fabbisogno.

Le diverse condizioni fisiologiche e/o patologiche intercorrenti nella vita (accrescimento, pubertà, gravidanza ed allattamento, invecchiamento, patologie cronico-degenerative a sfondo dismetabolico) sono alla base delle variazioni del fabbisogno energetico e nutrizionale.

Ogni riduzione dell'apporto nutrizionale sia di carattere quantitativo, sia di carattere qualitativo, comporta la deplezione a livello dei compartimenti tissutali e cellulari di metaboliti chiave per il mantenimento dell'omeostasi corporea.

Conosciamo, inoltre, poco più di una quarantina di nutrienti essenziali, che devono essere introdotti dall'esterno, perché non sintetizzabili dall'organismo; il deficit di uno o più di questi nutrienti è in grado di causare malnutrizione.

Il problema della valutazione corretta dello stato nutrizionale di un soggetto umano investe diversi ambiti di studio: da un lato è naturalmente importante una valutazione corretta per il soggetto che desidera mantenere un buono stato di salute e, dall'altro, è importante che il medico possa considerare la stessa valutazione in un soggetto che già presenti segni clinici di malnutrizione per stabilire il piano di trattamento nutrizionale più adeguato e per monitorarne l'efficacia dell'intervento.

Numerosi Autori ritengono che la valutazione clinica

(raccolta dell'anamnesi ed esame obiettivo, con o senza misurazioni antropometriche) sia la metodica migliore e più semplice. Altri prediligono misurazioni dirette, oggettive, quali i rilievi antropometrici o l'impedenza bioelettrica. Tuttavia, molti clinici e laboratoristi preferiscono il ricorso a parametri di laboratorio veloci e di facile impiego per la diagnosi ed il monitoraggio.

La possibilità di valutare attraverso la misura accurata e precisa di pochi e specifici parametri ematochimici lo stato nutrizionale di un soggetto, ha sempre costituito uno dei maggiori argomenti di studio per i nutrizionisti ed i fisiologi e per ogni medico che sia attento alle condizioni generali dei propri pazienti. La determinazione di alcuni parametri di laboratorio potrebbe fornire a questo proposito informazioni diagnostiche e anche direzioni terapeutiche mirate.

Tuttavia, se i metodi di misura che si definiscono come misure antropometriche dello stato nutrizionale, hanno raggiunto livelli tecnologici molto elevati (ad esempio la bioimpedenziometria per il calcolo dell'acqua corporea e per la distinzione tra massa magra e massa grassa, e la misura del metabolismo basale attraverso l'elaborazione di quozienti respiratori con la calorimetria indiretta) e forniscono allo specialista informazioni sempre più accurate, le metodiche di laboratorio per le determinazioni sieriche dei livelli dei differenti nutrienti disponibili per l'utilizzazione, presentano ancora alcune problematiche irrisolte.

In pratica la diagnostica biochimico-clinica in campo nutrizionale manca ancora di marker accurati, precisi, specifici. Infatti, nessuno dei marker bioumoral di malnutrizione, identificati negli anni, possiede i requisiti di elevata sensibilità e specificità; essi sono usualmente influenzabili da fattori non nutrizionali, sono scarsamente riproducibili e poco sensibili alla terapia nutrizionale e non risultano dotati di buon valore predittivo relativamente ai rischi presenti o futuri di complicanze attribuibili alla malnutrizione.

Ad ogni modo alcuni dati di laboratorio, nella pratica clinica, vengono utilizzati più frequentemente come indicatori precoci di rischio disnutrizionale e di monitoraggio funzionale e strutturale. Ci riferiamo, nello specifico, alla misurazione di diverse proteine plasmatiche (talvolta dette proteine epatiche, proteine viscerali o proteine secretorie del siero) come l'albumina, la transferrina, la transtiretina (prealbumina), la proteina legante il retinolo e l'insuline-growth factor 1.

Basse concentrazioni di una o più di queste proteine sono rappresentative di una malnutrizione calorico-proteica ed hanno un significato prognostico sfavorevole.

## **Albumina**

Presenta il vantaggio della semplicità e del suo possibile impiego routinario. Vi è accordo sul fatto che la determinazione della sola albuminemia è in grado di fornire sufficienti informazioni per quanto riguarda il grado di malnutrizione proteico-viscerale; tra tutti i parametri nutrizionali di tipo bioumorale, essa è quella che, in studi di ampi campioni di popolazione, risulta associata con aumento di morbilità e mortalità nell'anziano. In base ai valori di albuminemia è possibile inoltre classificare tre gradi di malnutrizione: lieve, moderata e grave. Un limite importante alla sua applicazione è rappresentato dalla lunga emivita (circa 20 giorni), che la rende marker poco idoneo a valutare modificazioni dello stato nutrizionale che si configurano in tempi brevi. Livelli bassi di albuminemia si riscontrano anche nella enteropatia proteino disperdente, nelle malattie epatiche o renali, nelle infezioni e nelle disfunzioni cardiache.

## **Transferrina**

La transferrina è una molecola sintetizzata principalmente dal fegato che ha la funzione di trasportare nel plasma gli ioni ferro. I livelli di transferrina diminuiscono al diminuire del livello delle proteine e sono quindi indicatori della deplezione dei depositi proteici (poiché ha una emivita più breve dell'albumina è un indicatore più sensibile dello stato nutrizionale del soggetto). Diminuzione dei livelli di transferrina possono indicare anche diminuita produzione per danno epatico oppure aumentata perdita proteica per danno renale. Livelli elevati possono indicare severa deficienza di ferro. La transferrina è meno accurata delle altre proteine plasmatiche per la valutazione dello stato proteico perché potrebbe essere falsamente normale in uno stato di malnutrizione proteica abbinata a carenza di ferro.

## **Transtiretina**

(TTR): La prealbumina è una proteina di sintesi epatica che ha la funzione di trasportare nel plasma l'ormone tiroideo tiroxina e la proteina legante il retinolo. Poiché ha una emivita più breve di quella dell'albumina è un buon indicatore a breve termine dello stato proteico.

## **Proteina legante il retinolo (RBP)**

La proteina legante il retinolo (RBP) è una proteina di sintesi epatica che ha la funzione di trasportare a livello plasmatico il retinolo. La sua determinazione può aiutare a determinare una variazione acuta dello stato

nutrizionale del paziente. Infatti questa proteina risponde prontamente alla deplezione nutrizionale a causa del suo piccolo pool corporeo e della sua brevissima emivita. I livelli di RBP si riducono sia in caso di restrizione proteica che in caso di carenza di vitamina A e zinco per la inibizione del rilascio epatico. Essendo essa filtrata a livello glomerulare, in caso di insufficienza renale con ridotta frazione di filtrazione, vi è il rischio di falsi risultati negativi.

### L'insuline-growth factor 1 (IGF-1)

Proteina sintetizzata dal fegato, mediatrice del GH, emivita brevissima 2 - 6 ore, correla positivamente con l'apporto proteico; i limiti di tale indicatore sono rappresentati dalla sua diminuzione in corso di ipotiroidismo, di terapia con estrogeni e di cirrosi epatica.

### I tests immunologici

Anche i test immunologici possono essere utilizzati come indicatori indiretti di malnutrizione: il semplice ed utilizzato è il numero dei linfociti circolanti (patologici quando  $< 1500 / \text{mm}^3$ ).

### Bilancio Azotato

Sempre a proposito di bilancio proteico, la determinazione del bilancio azotato è tra parametri più comunemente usati per la valutazione dello stato proteico globale dell'organismo; si ottiene per differenza tra l'azoto proteico ingerito e l'azoto eliminato con le urine. Frequentemente però un simile parametro prevede un serie di calcoli che sono in genere mal interpretabili in una problematica di diagnosi differenziale e soprattutto di terapia integrativa mirata (sia dietoterapia, sia farmacoterapia sostitutiva).

### Indice creatinina-altezza (ICH)

Consente di confrontare l'escrezione urinaria di creatinina nelle 24 ore con il valore teorico atteso in base all'altezza del soggetto ( $\text{IC} = \text{escrezione urinaria 24 h misurata} / \text{escrezione urinaria 24 h ideale} \times 100$ ). Poiché la creatinuria dipende essenzialmente dalla massa muscolare, la sua riduzione è indice di deplezione di questo compartimento (60-80% = deplezione moderata,  $< 60\%$  = deplezione grave). Si tratta di un buon indice, ma per la sua interpretazione si deve tener conto di altri fattori. L'assunzione di carne o pesce aumenta l'escrezione di creatinina; la febbre aumenta la conversione di creatina in creatinina; in alcune condizioni (traumi) anche la creatina è secreta nelle urine; le malattie renali, infine, possono ridurre l'escrezione.

Un articolo di Soeters pubblicato nel 2008 su *Clinical Nutrition* definisce la malnutrizione, come già sopra descritto "a state resulting from lack of uptake or intake of nutrition leading to altered body composition decreased fat free mass (FFM) but specifically body cell mass(BCM) and diminished function" (ESPEN Guidelines Enteral Nutr 2006).

Norman in un articolo pubblicato nel 2008 giunge alla considerazione che l'attività infiammatoria è da considerarsi un fattore che contribuisce alla malnutrizione attraverso un incremento della via catabolica, molto più frequentemente di quanto si possa pensare.. Questa affermazione rende conto del fatto che molti "nutritional risk indexes" proposti negli ultimi 30 anni, incorporano dati antropometrici ma anche parametri infiammatori.

Da ciò Soeters propone un'altra definizione di malnutrizione in cui il ruolo della infiammazione sia più chiaramente esplicitato: "subacute or chronic state of nutrition in which a combination of varying degrees of over-or undernutrition and inflammatory activity have led to a change in body composition and diminished function".

Ma come misurare l'attività infiammatoria:

- 1) L'albumina può essere considerata un indicatore dell'attività infiammatoria e un importante fattore di rischio per lo sviluppo di infezioni dopo chirurgia
- 2) La Proteina C Reattiva è spesso usata come indicatore di attività infiammatoria
- 3) L'emoglobina può non essere un reale indicatore di attività infiammatoria, ma è spesso ridotta in pazienti che sono realmente malnutriti o attivati. Un basso livello di emoglobina, in assenza di deficit dietetici di vitamina B12, ferro, acido folico e malattie ematologiche, indica sempre una infiammazione e/o una ridotta BCM.
- 4) Le citochine aumentano dopo trauma e l'esordio della malattia e durante le malattie croniche (in particolare l'IL-6). Tuttavia l'elevata variabilità interindividuale ne preclude un uso comune, anche per la non sempre costante possibilità di dosaggio in molti ospedali.

In caso di indici normali di MUST e di concentrazioni di proteine plasmatiche nella norma il ruolo fondamentale della Dietetica Clinica è mantenere un buon stato di nutrizione compensando le maggiori richieste di energia e nutrienti, determinate da tutti quei fattori che costituiscono la "Sindrome nosocomiale" e dalla specifica patologia che ha determinato il ricovero.

In caso di malnutrizione può essere sufficiente coprire le maggiori richieste somministrando per os diete

polimeriche adattate alle diverse condizioni patologiche e soprattutto arricchite in immunonutrienti o, quando non sufficiente questa supplementazione, ricorrendo alle varie modalità di nutrizione artificiale. Prima di una qualunque nutrizione bisogna che il paziente sia preparato ad aumentare gli ingesta o a rialimentarsi e diventa fondamentale non tanto integrare o correggere deficit più o meno marginali di vitamine od oligoelementi quanto assicurare un'adeguata volemia, calcolando la quantità di fluidi da somministrare sulla base di un accurato bilancio idrico, e un corretto assetto elettrolitico.

L'iponatriemia di lieve entità è un evento abbastanza comune. La riduzione può avvenire lentamente ed è in genere asintomatica anche fino a valori di 120 mmol/l, ma se avviene in maniera veloce determina sintomi neurologici fino al coma. Comporta uno stato di edema cerebrale che in rapporto alla gravità ma soprattutto alla velocità della correzione può portare a danni neurologici permanenti. Basse concentrazioni di Sodio possono essere associate a condizioni di volemia diametralmente opposte: Iponatriemia iposmolare (da diluizione) spesso conseguenza di una diminuita escrezione renale di acqua; Iponatriemia iperosmolare in corso di infusione di liquidi ipertonici quali glucosate, mannitolo, glicerolo; Iponatriemia iposmolare (pseudo) in caso di brusco aumento delle concentrazioni di lipidi e/o proteine.

Durante il digiuno prolungato, in condizioni di catabolismo, il nostro organismo utilizza come fonte principale di energia corpi chetonici ed acidi grassi, diminuisce la gluconeogenesi conservando così le proteine muscolari. A livello intracellulare si riduce la concentrazione di molti elettroliti anche se i livelli serici rimangono nei limiti della norma.

Durante la rialimentazione, l'aumento della secrezione di insulina in risposta ai vari nutrienti determina un aumento del riassorbimento di sodio dai tubuli renali con espansione della volemia, un maggiore fabbisogno di fosfati, magnesio e potassio che passano all'interno della cellula esaurendo i già scarsi depositi circolanti. Le aritmie cardiache sono la causa più comune di morte insieme ad altre condizioni, anch'esse potenzialmente letali, come l'insufficienza cardiaca, le crisi convulsive e il coma.

Questa sindrome con le sue più gravi conseguenze di solito si verifica entro quattro giorni dall'inizio di una rialimentazione per quanti tecnicamente corretta ed equilibrata nei suoi componenti.

## Bibliografia

1. J. Kondrup, S.P. Allison, M. Elia, B.Vellas, M. Plauth: ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002 Clinical Nutrition (2003) 22 (4): 415-421
2. LINEE GUIDA SINPE per la Nutrizione Artificiale Ospedaliera 2002. RINPE 2002.; 20 Suppl 5
3. P.B. Soeters, P. L.M. Reijven, M. A.E. van Bokhorst-de van der Schueren, J. M.G.A. Schols, R. J.G. Halfens, J. M.M. Meijers, W. G. van Gemerta A rational approach to nutritional assessment Clinical Nutrition (2008) 27, 706e716
4. Lucchin L, D'Amicis A, Gentile Mg, Fusco MA, Battistini N, Palmo A, Muscaritoli M e il gruppo di collaborazione PIMAI. Project Iatrogenic Malnutrition in Italy (PIMAI) parte prima.: Gentile MG. Aggiornamenti in Nutrizione Clinica 14. Il Pensiero Scientifico Editore Roma, 2006: 25-46
6. Lochs H, Allison SP, Meier R, Pirlich M, Kondrup J et al. Introductory to the ESPEN guidelines on enteral nutrition: terminology, definitions and general topics. Clin Nutr ESPEN Guidelines Enteral Nutr 2006; 25 (2): 180-6.
7. Buzby GP, Mullen JI, Matthews DC, Hobbs CL, Rosato EF Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. Am J Surg 1980; 139 (1): 160-7.
8. Rapp-Kesek D, Stahle E, Karlsson TT. Body mass index and albumin in the preoperative evaluation of cardiac surgery patients. Clin Nutr 2004; 23 (6): 1398-404
9. Kudsk KA, Tolley EA, DeWitt RC, Janu PG, Blackwell AP, Yeary S, et al Preoperative albumin and surgical site identify surgical risk for major postoperative complications. J Parenter Enter Nutr 2003; 27 (1): 1-9
10. Iwata M, Kuzuya M, Kitagawa Y, Iguchi A, Prognostic value of serum albumin combined with serum C-reactive protein levels in older hospitalized patients: continuing importance of serum albumin Aging Clin Exp Res 2006; 18 (4): 307-11
11. Johnson A.M. et al.: "La transtiretina (prealbumina) nella infiammazione e malnutrizione" - Biochimica Clinica, 2007, Vol. 31, n. 2, pag. 97-104
12. AA.VV.: "Manuale di nutrizione artificiale" - Società Italiana di Nutrizione Artificiale e Metabolismo (SINPE), II Edizione, Guida Editore, 2007
13. Muscaritoli M., Pittiruti M.: "Manuale pratico di Nutrizione Artificiale nel paziente Ospedalizzato" - Eleda Edizioni, 2002
14. Hearing S (2004). Refeeding syndrome. BMJ 328 (7445): 908-909.
15. L. U. R. Khan, J. Ahmed, S. Khan, and J. MacFie: Refeeding Syndrome: A Literature Review Gastroenterology ID 410971 Vol 2011

## INDICAZIONI ALLA SUPPLEMENTAZIONE CON NUTRACEUTICI IN NUTRIZIONE ARTIFICIALE

C. Bagnato, N. Cecchi\*, C. Pedrolli\*\*, M. Taus°

UO Nutrizione Clinica e Dietetica Ospedale Matera; \*UO Nutrizione Clinica, NAD e Dietetica. AORN Santobono-Pausilipon Napoli;

\*\*U.O.S. di Dietetica e Nutrizione Clinica Ospedale S. Chiara, TN; °SOD di Dietetica e Nutrizione Clinica AOU Ospedali Riuniti di Ancona

La nutrizione artificiale è necessaria ogni qual volta la nutrizione fisiologica non può o non deve essere utilizzata. È da considerarsi come una vera e propria risorsa farmacologica utilizzata per prevenire o per trattare l'instaurarsi di uno stato di malnutrizione proteico calorica.

Si definisce farmaconutrizione la possibilità di modulare alcune risposte biologiche, fisiologiche o patologiche attraverso la somministrazione orale, enterale, e/o parenterale di dosi farmacologiche di specifici nutrienti, da soli o in combinazione. I benefici ottenuti dalla somministrazione di tali substrati definiti farmaconutrienti o nutraceutici sono in parte od in tutto indipendenti dal miglioramento dello stato nutrizionale ma appaiono legate alle loro proprietà chimiche e fisiologiche intrinseche. I farmaconutrienti vanno sempre dati in aggiunta alla somministrazione bilanciata di nutrienti e sono numerosi; fra di essi si ricordano: alcuni aminoacidi (fra di essi particolarmente l'Arginina e glutammina), molecole a loro correlate (AACR- HMB), acidi grassi EPA - DHA (omega 3), prebiotici come per es. i frutto oligosaccaridi (FOS), Acidi nucleici, antiossidanti nonché alcune sostanze dotate di azione immunomodulante ed antinfiammatoria e pertanto definiti con il termine di immunonutrienti come l'Arginina, la glutammina, acidi grassi omega 3 e nucleotidi. Molti di questi nutraceutici si trovano in commercio combinati in diete formula per nutrizione enterale.

A proposito di immunonutrizione, negli ultimi decenni numerosi studi clinici e di base hanno documentato la possibilità di modulare la risposta neuroendocrina al trauma mediante la supplementazione di immunonutrienti a dosaggi farmacologici.

I principali immunonutrienti studiati sono stati l'arginina, la glutammina, gli acidi grassi omega-3 ed i nucleotidi (RNA).

Alcuni studi hanno valutato gli effetti della somministrazione di singoli immunonutrienti, in particolare glutammina e acidi grassi omega-3. La maggior parte degli studi clinici, tuttavia, ha utilizzato formule con immunonutrienti multipli. La formula più studiata è sicuramente quella contenente arginina, omega-3 e nucleotidi. Il limite di questi ultimi studi è l'impossibilità di attribuire all'uno o all'altro degli

immunonutrienti gli effetti di modulazione della risposta immunitaria/infiammatoria e l'efficacia clinica.

### Glutammina

È l'aminoacido più rappresentato nell'organismo; in un soggetto adulto la produzione endogena, prevalentemente muscolare, è di circa 50-80 g/die. Sono molteplici le funzioni della glutammina:

- Protezione intestinale e mantenimento dell'integrità della barriera intestinale (replicazione enterociti)
- Mantenimento funzione e cellularità tessuto linfoido intestinale),
- aumento difese antiossidanti (come precursore del glutatione e di heat - shock proteins),
- effetti citoprotettivi mediati dalla regolazione di heat shock proteins;
- effetti metabolici (precursore dei nucleotidi, trasportatore interorgano di carbonio ed azoto, precursore gluconeogenetico - ammoniogenesi nel rene - stimola la secrezione di GLP-1 ed influenza l'espressione genica a livello pancreatico)
- funzioni immunologiche (replicazione cellule immunitarie- funzione e reattività delle cellule T helper-sintesi di immunoglobuline A)
- facilita la guarigione delle ferite (stimola la sintesi di collagene- la sintesi proteica).

La glutammina è considerata un aminoacido "condizionatamente essenziale" in quanto - pur non essendo essenziale - diventa tale in situazioni di stress metabolico quali patologie acute, sepsi o trauma grave. In tali condizioni aumentano le richieste di glutammina delle cellule del sistema immunitario, dell'apparato gastroenterico, del midollo, dei fibroblasti e più in generale di tutte le cellule a rapido turnover e metabolismo. All'aumentato fabbisogno si associa una riduzione della capacità da parte dell'organismo di sintetizzare glutammina a partire da altri aminoacidi non essenziali. Ne consegue una deplezione di glutammina sia a livello plasmatico che tissutale. La glutammina è presente in tutte le formule per nutrizione enterale; alcune formule per nutrizione enterale e alcuni integratori orali sono addizionati con ulteriori quantità di glutammina. Per l'instabilità della glutammina libera in soluzione acquosa, la sommini-

strazione parenterale di glutammina può avvenire solo come glutammina dipeptide.

Effetti della glutammina per via parenterale: Numerosi studi hanno documentato gli effetti favorevoli sull'outcome della supplementazione con glutammina in differenti situazioni cliniche. Mentre vi è una solida evidenza per l'utilizzo della glutammina nel paziente critico, la sua efficacia in chirurgia elettiva non è chiaramente dimostrata e richiede ulteriori conferme<sup>(1)</sup>.

Tre metanalisi, che hanno incluso diversi studi condotti in pazienti critici sia di area medica che chirurgica, hanno documentato una significativa riduzione delle infezioni e della durata di degenza e un trend alla riduzione della mortalità<sup>(2,3)</sup> (Canadian Critical Care Nutrition Clinical Guidelines 2009).

Le linee-guida ESPEN 2009 raccomandano la supplementazione con glutammina dipeptide per via parenterale nei pazienti di critici (0.3-0.6 g/kg/die di glutammina dipeptide equivalente a 0.2-0.4 g/kg/die di glutammina libera) (raccomandazione di grado A)<sup>(4)</sup>. Le linee-guida dell'American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) e dell'American Society of Critical Care Medicine (ASCCM) del 2009 riportano la stessa raccomandazione, ma di grado C. Una recente position paper ASPEN ha ribadito l'importanza della somministrazione parenterale di glutammina nei pazienti critici, auspicando altresì ulteriori studi che definiscano meglio timing, dosaggio e durata della supplementazione. Un altro aspetto che richiede ulteriori conferme riguarda la definizione dell'efficacia della glutammina in condizioni cliniche per le quali, nonostante i risultati incoraggianti di alcuni studi, non ci sono ancora solide evidenze<sup>(1)</sup>.

Una di queste condizioni è la chirurgia elettiva. Diversi trials clinici e quattro metanalisi<sup>(2,5,6)</sup> hanno dimostrato una riduzione delle complicanze infettive e della durata di degenza nei pazienti chirurgici supplementati con glutammina per via parenterale. Va sottolineato, tuttavia, che alcuni degli studi inclusi nelle metanalisi hanno una scarsa numerosità di pazienti, in altri la glutammina è stata utilizzata in soggetti non malnutriti, che probabilmente non ne avevano bisogno. Un recente trial italiano multicentrico che ha incluso 428 candidati a chirurgia addominale maggiore in elezione ha confermato che la supplementazione parenterale di glutammina non ha effetti sull'outcome nei pazienti non malnutriti<sup>(7)</sup>. È stato ipotizzato che la glutammina sia efficace solo in alcuni sottogruppi di pazienti chirurgici, in particolare in quelli con caratteristiche che li avvicinano ai pazienti di area critica (gravi complicanze e/o importante stato infiammatorio).

Al momento, quindi, la somministrazione parenterale di glutammina dipeptide è raccomandata solo nei pazienti chirurgici critici. Le linee-guida ESPEN 2009, pur non fornendo una raccomandazione specifica per la chirurgia elettiva, segnalano comunque che nei pazienti chirurgici in nutrizione parenterale la supplementazione con glutammina potrebbe portare qualche beneficio. RCTs e metanalisi hanno dimostrato che la supplementazione con glutammina per via parenterale in terapia intensiva diminuisce le complicanze, la durata della degenza e la mortalità.

### Effetti della glutammina per via enterale

Gli studi che hanno valutato gli effetti della supplementazione enterale di glutammina nei pazienti chirurgici hanno fornito risultati discordi, probabilmente per l'eterogeneità delle casistiche. Analogamente a quanto riportato per la supplementazione parenterale, è ragionevole ipotizzare che la glutammina non sia necessaria nei pazienti chirurgici che non presentano quadri di grave malnutrizione o stress metabolico.

Nei pazienti con trauma grave (casistiche miste di terapia intensiva) e negli ustionati, invece, la supplementazione con glutammina per via enterale è risultata efficace nel ridurre la durata di degenza. Nell'ustionato è stata rilevata anche una riduzione della mortalità. Le linee-guida Europee del 2006 raccomandano quindi la supplementazione con glutammina per via enterale negli ustionati e nei pazienti critici (raccomandazione di grado A)<sup>(8)</sup>. La stessa raccomandazione, ma di grado B, è inclusa nelle linee guida Americane del 2009<sup>(9)</sup>, nelle quali si fa riferimento anche al dosaggio giornaliero di glutammina (0.3-0.5 g/kg/die).

### Arginina

È l'immunonutriente più a lungo studiato; è un aminoacido non essenziale,

- è precursore del nitrossido, molecola altamente reattiva probabile mediatore degli effetti metabolici ed immunologici dell'arginina.
- migliora la microcircolazione,
- stimola la secrezione di ormoni anabolici e fattori di crescita (somatotropina, insulina e insulin-like growth factor 1)
- stimola la funzione dei T linfociti, con effetti favorevoli sul sistema immunitario.
- entra nel ciclo dell'urea e come precursore della prolina favorisce la guarigione delle ferite. In condizioni di stress la sintesi endogena di citrullina può

diventare insufficiente e quindi l'arginina diventa aminoacido semiessenziale.

La quasi totalità degli studi sull'immunonutrizione ha utilizzato l'arginina in associazione ad altri immunonutrienti.

Formule addizionate con immunonutrienti multipli: ne esistono varie formule, addizionate con immunonutrienti multipli, variamente associati tra loro: arginina, glutammina, acidi grassi  $\omega$ -3, nucleotidi (RNA) e antiossidanti. La formula più studiata per l'immunonutrizione è una formula addizionata con arginina, acidi grassi  $\omega$ -3 e RNA.

La maggior parte degli studi è stata condotta su pazienti sottoposti a chirurgia addominale maggiore per tumori gastroenterici. Numerosi trials clinici controllati e alcune metanalisi hanno dimostrato che in tali pazienti la somministrazione perioperatoria di formule contenenti arginina, acidi grassi  $\omega$ -3 e RNA migliora l'outcome chirurgico (riduzione delle infezioni e della durata di degenza). Una metanalisi recente, che ha incluso 2.331 pazienti sottoposti a chirurgia oncologica per tumori del tratto gastroenterico, ha confermato l'efficacia della supplementazione con immunonutrienti (arginina,  $\omega$ -3 e RNA o arginina,  $\omega$ -3 e glutammina) nel ridurre le infezioni postoperatorie e la durata di degenza<sup>(10)</sup>.

L'unica controindicazione all'utilizzo di formule contenenti arginina riguarda i pazienti con sepsi grave, complicanza che può intervenire anche nel paziente chirurgico. Alcuni studi su limitate casistiche di pazienti settici gravi hanno mostrato effetti avversi ed aumento della mortalità nel gruppo trattato con formule a base di arginina. I meccanismi di tali effetti non sono noti; è stato ipotizzato che l'aumentata produzione di nitrossido indotta dall'arginina possa aggravare l'instabilità emodinamica caratteristica della sepsi grave.

Le linee-guida ESPEN<sup>(11)</sup>- Nutrizione enterale in chirurgia e nel trapianto d'organo- raccomandano la somministrazione perioperatoria di formule arricchite con arginina, acidi grassi  $\omega$ -3 e RNA nei pazienti sottoposti a interventi di chirurgia oncologica maggiore (tumori del distretto capo-collo e del tratto gastroenterico) e nel trauma grave, indipendentemente dallo stato nutrizionale (raccomandazione di grado A). Per quanto riguarda il timing, il suggerimento è di iniziare 5-7 giorni prima dell'intervento (750 ml/die per via enterale o per os), proseguendo per altri 5-7 giorni nel postoperatorio (raccomandazione di grado C).

Il rationale della somministrazione di un carico preoperatorio di immunonutrienti è di consentire all'organismo di affrontare lo stress chirurgico e le alterazio-

ni dell'immediato postoperatorio con adeguati livelli tissutali e plasmatici di immunonutrienti. Nei primi 3-4 giorni dopo l'intervento, proprio nel momento in cui sono maggiori le richieste da parte del sistema immunitario, la somministrazione di nutrienti per os o per via enterale richiede una progressione graduale, che non consente di fornire il target previsto di immunonutrienti. A conferma del vantaggio del carico preoperatorio di immunonutrienti, in alcuni studi è stata dimostrata una miglior efficacia della supplementazione preoperatoria rispetto a quella postoperatoria<sup>(10,12)</sup>.

L'efficacia dell'immunonutrizione perioperatoria sembra maggiore nei soggetti malnutriti e ad alto rischio chirurgico. In uno studio è stato dimostrato, tuttavia, un effetto favorevole sulle complicanze postoperatorie anche in soggetti non malnutriti o addirittura obesi (Gianotti L, 2002). In quest'ultimo sottogruppo si può ipotizzare un ruolo dell'immunonutrizione nel contrastare lo stato infiammatorio caratteristico dell'obesità. Sulla base di questi dati, l'immunonutrizione preoperatoria è raccomandata in tutti i candidati a chirurgia oncologica maggiore, indipendentemente dallo stato nutrizionale preoperatorio. Nei soggetti malnutriti la supplementazione perioperatoria è risultata più protettiva rispetto alla preoperatoria (Braga M, 2002); in tali soggetti è preferibile, quindi, proseguire l'immunonutrizione anche nel postoperatorio.

Oltre l'utilizzo in chirurgia elettiva e nei pz con trauma grave sia le linee guida ESPEN 2006 che le ASPEN/ASCCM 2009 raccomandano l'uso di formule enterali con immunonutrienti (Arginina, glutammina, omega 3, RNA) nel paziente critico adulto nelle ustioni e nei pazienti critici sottoposti a ventilazione meccanica; raccomandazione grado A trauma grave e surgical ICU, grado B medical ICU; rappresenta controindicazione la sepsi moderata.

Le formule con immunonutrienti hanno costi superiori rispetto alle formule standard. Alcuni studi hanno dimostrato, tuttavia, che gli effetti favorevoli dell'immunonutrizione (riduzione delle infezioni e della durata di degenza) si traducono in una riduzione complessiva dei costi di ospedalizzazione<sup>(13)</sup>.

È stato dimostrato (COC- CNMC 2009) che l'associazione di arginina e glutammina per via enterale riduce lo stress ossidativo, la risposta infiammatoria e la resistenza insulinica, incrementa la risposta immunitaria e migliora la guarigione delle ferite. Dati scientifici e sperimentali dimostrano inoltre notevoli potenzialità di arginina, glutammina ed HMB in termini di modulazione metabolica, nutrizionale, immunitaria e forse anche genica. Sono oggi disponibile tali

formule in commercio e sono indicate nel trattamento di ferite di difficile guarigione piede diabetico, ulcere cutanee).

### Omega 3

Gli acidi grassi omega 3 e 6 sono essenziali per l'uomo. In particolare all'EPA (acido eicosapentaenoico) e al DHA (acido docosaesaenoico) derivanti dall'acido linolenico (gruppo omega 3), sono attribuite le seguenti funzioni:

- Evitano l'accumulo di trigliceridi e colesterolo, sulle pareti arteriose, bloccando l'indurimento dei vasi.
- Proteggono il sistema cardiovascolare: il sangue, reso più fluido circola meglio, riducendo il rischio di malattie coronariche, ipertensione, arteriosclerosi e trombosi (profilassi di VOD e GVHD).
- Riducono la flogosi, contrastando la produzione di PGE2 e LTB4 e determinano altri effetti biochimici come la riduzione dei livelli circolanti e tissutali delle principali citochine flogogene (IL-1, TNF) e del "platelet activating factor".
- Favoriscono la vitalità delle cellule del sistema nervoso centrale, con funzioni antidepressive
- Aumentano le difese immunitarie
- Esercitano azione anticancerogena
- Hanno potere antiossidante, svolgono cioè un'azione "free radical scavenger", rimuovendo i radicali liberi in eccesso.

Sono disponibili sia in miscele per via enterale che per via parenterale. Seppur numerosi lavori evidenziano gli effetti benefici della supplementazione con omega 3, tuttavia le casistiche non sono così numerose da raccomandarne l'uso sistematico in particolari condizioni (nelle malattie infiammatorie croniche intestinali, in onco-ematologia e nei pazienti in terapia intensiva)<sup>(14-17)</sup>.

### TGF β 2

Si tratta di una citochina antinfiammatoria la cui attivazione è modulata da una classe di proteine P-Smad. Quando viene evocata una risposta immunitaria intestinale (in seguito a stimoli quali alimenti, fumo, batteri/virus, fattori genetici), si verifica un aumento delle P-Smad3 e una diminuzione delle P-Smad 7. Questo è il segnale per l'attivazione del TGF β 2, che contrasta la produzione di citochine flogogene (TNF alfa e IFN gamma). Nei soggetti con Crohn, la risposta immunitaria intestinale è caratterizzata da un aumento delle P-Smad 7 associato ad una riduzione

delle P-Smad 3; la conseguenza è una mancata attivazione del TGF β 2 con produzione non contrastata né controllata di citochine flogogene. Formule enterali arricchite in questa citochina non funzionante nel Crohn hanno favorito una remissione precoce della malattia, soprattutto nei bambini. Tuttavia per raccomandarne l'utilizzo sono necessarie ulteriori conferme da casistiche più numerose<sup>(18-20)</sup>.

### Sieroproteine del latte

Disponibili per via enterale, tali formulazioni trovano particolare indicazione nel trattamento del reflusso gastroesofageo, in oncologia, nella fibrosi cistica e per combattere la sarcopenia.

Da diversi anni sono state evidenziate le proprietà chimiche e metaboliche delle sieroproteine anche in campo nutrizionale (B-lattoglobulina, sieralbumina, lattoferrina, lattoperossidasi, immunoglobuline, A-lattoalbumina, glicomacropetide).

Ricordiamo brevemente le loro principali funzioni:

- sono ricche di aminoacidi solforati (es. cisteina che è il principale precursore di glutatione) e quindi hanno una azione disintossicante e antiossidante
- sono fonti di aminoacidi a catena ramificata ad elevata biodisponibilità
- hanno una funzione anticorpale
- hanno un'azione antinfiammatoria (lattoferrina che regola i livelli di TNF alfa e dell'IL6)
- azione ipolipemizzante (beta-globulina rallenta assorbimento di colesterolo intestinale)
- ruolo mioprotettivo/osteoprotettivo

Inoltre è ormai nota e confermata la loro efficacia nella prevenzione della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE), come indicano diversi lavori in letteratura anche recenti, sia sugli adulti, sia sui bambini, poiché favoriscono un accelerato svuotamento gastrico (con riduzione del rischio di aspirazione) e transito intestinale rispetto alle formulazioni standard. Anche in questo caso i lavori in letteratura pur riconoscendo la loro efficacia, sono ancora limitati e pertanto le linee guida ESPEN non ne raccomandano il ricorso (evidenze di tipo A e B)<sup>(21-23)</sup>.

### Fibra

Il concetto di "fibra" è stato esplicitato solo nel 1953 anche se i benefici di elevati intakes di fibra sono noti da millenni (fin dai tempi di Ippocrate). Già nel 1920 John Kellogs ha pubblicato in modo massiccio riguardo le proprietà salutari della crusca, attribuendole un aumento del peso fecale, la promozione della evacua-

zione e la prevenzione di malattie croniche. Potremmo tuttavia attribuire a Denis Burkitt la scoperta più recente di nuovi ruoli e virtù della fibra come protezione verso le malattie cronico degenerative. Più recentemente<sup>(24)</sup> il concetto di fibra è stato esteso al concetto di prebiotico, definito come “un componente fermentato in modo selettivo che permette specifici cambiamenti sia nella composizione che nell’attività della microflora intestinale che dà benefici”.

Sembra tuttavia importante capire che anche se tutti i prebiotici sono fibra, non tutte le fibre sono probiotici; infatti classificare un nutriente come prebiotico, presuppone una dimostrazione scientifica che:

1. esso resiste alla acidità gastrica, all'idrolisi da parte di enzimi (digestivi) di mammiferi e all'assorbimento nel tratto digestivo “alto”
2. viene fermentato dalla microflora intestinale
3. stimola selettivamente la crescita e/o l'attività dei batteri intestinali potenzialmente associati con la salute ed il benessere

Un importante meccanismo d'azione della fibra dietetica e dei prebiotici è la fermentazione nel colon e il cambiamento della microflora intestinale. In generale i batteri che sono saccarolitici (e quindi non proteolitici) sono considerati potenzialmente benefici. La fermentazione della fibra e la relativa produzione di short chain fatty acids (SCFA) sono un momento chiave della azione del microbiota e della sua benefica azione. ISCFAs hanno un effetto sui colonciti di tipo trofico, come substrato metabolico, come fattore di crescita per i colonciti stessi, come fattore di inibizione della crescita di organismi patogeni riducendo sia il pH luminale del colon e fecale.

La raccomandazione di intake per quanto attiene la fibra è di 25 gr ogni 2000 Kcal di introito calorico giornaliero.

Nel mentre si suggerisce la supplementazione in fibra mediante integrazioni alla dieta o all'interno di prodotti del commercio, è opportuno segnalare gli effetti benefici ipotizzati da parte della fibra sullo stato di salute.

a. **Malattia cardiovascolare:** studi epidemiologici suggeriscono che un intake di fibra adeguato abbassa in modo consistente il rischio di malattia cardiovascolare, di cardiopatia ischemica, soprattutto tramite una riduzione del colesterolo LDL.

b. **Diabete tipo 2 e controllo glicemico:** assumere il quantitativo raccomandato di fibra può ridurre il ritmo di assorbimento del glucosio, prevenire l'incremento ponderale. Numerosi studi di coorte su larga scala supportano una relazione inversa tra consumo di fibra dietetica e sviluppo di diabete tipo 2.

c. **Evacuazione e regolarità intestinale:** è ben riconosciuto il ruolo che la fibra ha in una evacuazione “normale”, legato soprattutto alla capacità della fibra di aumentare il peso fecale, sia per un aumento di idratazione delle feci, sia per un maggiore “peso” legato ad una maggiore crescita batterica.

d. **Controllo dell'appetito:** molteplici sono i meccanismi mediante i quali la fibra influenza la sazietà; fra di essi l'importanza della fibra nell'aumento dei tempi di masticazione, e quindi della produzione di saliva e di succhi gastrici, con conseguente distensione gastrica, che potrebbe elicitare segnali afferenti vagali di ripienezza gastrica. Inoltre il passaggio del cibo attraverso il tratto intestinale alto e basso, fa rilasciare numerosi ormoni che si pensa regolino la sazietà, l'intake calorico e il bilancio energetico generale come la grelina, il polipeptide YY, il peptide simil-glucagone).

e. **Peso corporeo:** Studi prospettici di coorte dimostrano che le persone che consumano più fibra pesano meno di quelle che ne consumano meno; uno studio della durata di 20 mesi ha quantificato un calo ponderale di 0,25 Kg per ogni grammo di incremento di introito di fibra.

f. **Cancro:** per molto tempo si è attribuito un significato causale ad una dieta a basso tenore di fibra come causa di neoplasia del grosso intestino; la cosa è stata tuttavia smentita in termini causali da numerosi studi epidemiologici.

g. **Effetto prebiotico e produzione di SCFA:** la fibra fermentabile può dare una serie di benefici alla salute alterando la composizione del microbiota; particolare importanza viene data all'impulso alla crescita di lactobacilli e bifidobatteri., che sono considerati favorevoli ad un buono stato di salute.

h. **Stato immunitario ed infiammazione:** alcune fibre migliorano la funzione immunitaria stimolando la sintesi e la produzione di SCFA. In alcuni studi sperimentali aggiungere dei SCFA ad una nutrizione parenterale incrementa numericamente i linfociti T helper, i macrofagi e i neutrofili ed aumenta l'attività citotossica delle cellule “natural killer”.

### Nutraceutici in “Nutrizione artificiale” pediatrica

Esiste una stretta interazione tra feto e madre tramite la placenta che, tranne nel periodo iniziale, rappresenta il punto sia di separazione che di connessione tra ambiente materno e fetale. Potremmo, in maniera paradossale, definire “artificiale ideale” il flusso

nutrizionale cordonale, sebbene i due organismi condividano lo stesso metabolismo energetico. Inoltre sono ormai molte e certe le prove scientifiche che confermano che l'ambiente nutrizionale, ormonale e metabolico offerto dalla madre durante la gestazione può, in modo permanente, programmare la struttura e la fisiologia della prole rispetto allo sviluppo di malattie metaboliche, più tardi, nella vita adulta. I periodi critici di sviluppo del feto sono quelli in cui si verificano rapide proliferazioni, differenziazioni e maturazione cellulari. Quindi l'impatto di un insulto, anche nutrizionale, intrauterino avrà effetti diversi che dipenderanno non solo dallo stimolo in sé, ma anche dal momento in cui questo si verifica.

Più precisamente, durante le prime fasi di gestazione, quando si struttura la formazione degli organi e il loro differenziamento, un insulto potrà causare un difetto di tipo strutturale, mentre se ciò avviene durante la fase più tardiva, quando cioè si attua una maturazione degli organi e del feto nel suo complesso, si potrà incorrere in difetti di tipo funzionale.

Il regime dietetico della mamma durante la gravidanza e la nutrizione del feto e del neonato condizionerebbero pertanto il destino biologico e metabolico del bambino e dell'adulto agendo come cofattore ambientale con azione epigenetica nello sviluppo di malattie cronico-degenerative ad eziologia multifattoriale.

Secondo una recente ricerca effettuata da un gruppo di studiosi della Nutrition Research Institute della University of North Carolina e pubblicata nella rivista "FASEB", si dimostrerebbe come la salute del bambino sia influenzata anche dalle scelte alimentari della madre nel periodo che precede la fase di gestazione. I test avrebbero dimostrato, infatti, come una dieta povera di acido alfa-linoleico della madre potesse alterare i livelli di metilazione del DNA per quel che riguarda il gene coinvolto nella regolazione degli acidi grassi polinsaturi dell'organismo del nascituro. Infatti durante la gravidanza, sono stati raccolti dati sull'aumento della mobilizzazione di DHA, dato che questo acido grasso è un costituente essenziale di membrane delle sinapsi neuronali e del sistema visivo, ed anche sull'aumento del suo trasferimento al feto al progredire della gravidanza. L'importanza degli acidi grassi, così come di altri importanti nutraceutici, è ormai ben accertata, sia per permettere l'accrescimento e la maturazione ideale, sia per l'effetto cosiddetto "long-term", che si estende dalla madre al feto ed al neonato anche a distanza dal periodo di gravidanza. Si è riscontrato inoltre che tra le due famiglie di EFA, omega-6 ed omega-3, si può verifi-

care un effetto competitivo, e quindi una particolare attenzione deve essere posta se viene decisa la supplementazione alla madre degli acidi grassi essenziali. Difatti le ricerche in questo ambito hanno chiarito che la supplementazione altera lo stato degli acidi grassi nel neonato e se l'assunzione di alcuni LCPUFA non viene bilanciata, essa porta alla conseguente diminuzione della formazione di altri PUFA. Successivamente al parto, la nutrizione del neonato dovrà assicurare un adeguato apporto di acidi grassi, in particolare di LCPUFA, e moltissimi studi clinici hanno dimostrato che le formule di latte arricchito di tali acidi grassi permettono uno sviluppo positivo delle funzioni retiniche, acuità visiva, comportamento motorio e cognitivo sia nei neonati a termine che pretermine.

## Bibliografia

1. Vanek VW, Matarese LE, Robinson M, Sacks GS, Young LS, Kochevar M; A.S.P.E.N. position paper: parenteral nutrition glutamine supplementation. *Nutr Clin Pract.* 2011 Aug; 26 (4): 479-94
2. Novak F et al. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med.* (2002) Sep; 30 (9): 2022-9.
3. Avenell A. Glutamine in critical care: current evidence from systematic reviews. *Proc Nutr Soc.* 2006 Aug; 65 (3): 236-41. Review.
4. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, Griffiths R, Kreyman G, Lerverve X, Pichard C. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. *Clin Nutr.* 2009 Aug; 28 (4): 387-400.
5. Zheng YM, Li F, Zhang MM, Wu XT Glutamine dipeptide for parenteral nutrition in abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol.* 2006 Dec 14; 12 (46): 7537-41.
6. Wang Y, Jiang ZM, Nolan MT, Jiang H, Han HR, Yu K, Li HL, Jie B, Liang XK The impact of glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition on outcomes of surgical patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010 Sep-Oct; 34 (5): 521-9.
7. Gianotti L, Braga M, Biffi R, Bozzetti F, Mariani L; GlutamineItaly Research Group of the Italian Society of Parenteral, and Enteral Nutrition. Perioperative intravenous glutamine supplementation in major abdominal surgery for cancer: a randomized multicenter trial. *Ann Surg.* 2009 Nov; 250 (5): 684-90
8. Kreyman KG, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr.* 2006 Apr; 25 (2): 210-23
9. McClave SA. Can we make A.S.P.E.N.'s clinical nutrition week the pre-eminent international nutrition meeting? *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009 Sep-Oct; 33 (5): 470-1.
10. Zhang Y, Gu Y, Guo T, Li Y, Cai H. Perioperative immunonutrition for gastrointestinal cancer: a systematic review of randomized controlled trials. *Surg Oncol.* 2012 Jun; 21 (2): e87-95.
11. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist

- O, Soeters P; DGEM (German Society for Nutritional Medicine), Jauch KW, Kemen M, Hiesmayr JM, Horbach T, Kuse ER, Vestweber KH; ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation. *Clin Nutr.* 2006 Apr; 25 (2): 224-44.
12. Braga M, Gianotti L, Vignali A, Carlo VD. Preoperative oral arginine and n-3 fatty acid supplementation improves the immunometabolic host response and outcome after colorectal resection for cancer. *Surgery.* 2002 Nov; 132 (5): 805-14.
13. Braga M, Gianotti L. Preoperative immunonutrition: cost-benefit analysis *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2005 Jan-Feb; 29 (1 Suppl): S57-61.
14. Cabré E, Mañosa M, Gassull MA. Omega-3 fatty acids and inflammatory bowel diseases - a systematic review. *Br J Nutr.* 2012 Jun; 107 Suppl 2: S240-52.
15. Palmer AJ, Ho CK, Ajibola O, Avenell A. The role of  $\omega$ -3 fatty acid supplemented parenteral nutrition in critical illness in adults: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2013 Jan; 41 (1): 307-16.
16. Pontes-Arruda A, Martins LF, de Lima SM, Isola AM, Toledo D, Rezende E, Maia M, Magnan GB; Investigating Nutritional Therapy with EPA, GLA and Antioxidants Role in Sepsis Treatment (INTERSEPT) Study Group. Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid,  $\gamma$ -linolenic acid and antioxidants in the early treatment of sepsis: results from a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, controlled study: the INTERSEPT study. *Crit Care.* 2011 Jun 9; 15 (3): R144. doi: 10.1186/cc10267.
17. Pradelli L, Mayer K, Muscaritoli M, Heller AR. n-3 fatty acid-enriched parenteral nutrition regimens in elective surgical and ICU patients: a meta-analysis. *Crit Care.* 2012 Oct 4; 16 (5): R184. [Epub ahead of print]
18. Fiocchi C. TGF-beta/Smad signaling defects in inflammatory bowel disease: mechanisms and possible novel therapies for chronic inflammation. *J Clin Invest.* 2001 Aug; 108 (4): 523-6.
19. Di Sabatino A, Jackson CL, Pickard KM, Buckley M, Rovedatti L, Leakey NA, Picariello L, Cazzola P, Monteleone G, Tonelli F, Corazza GR, MacDonald TT, Pender SL. Transforming growth factor beta signalling and matrix metalloproteinases in the mucosa overlying Crohn's disease strictures. *Gut.* 2009 Jun; 58 (6): 777-89.
20. Ebert EC, Panja A, Das KM, Praveen R, Geng X, Rezac C, Bajpai M. Patients with inflammatory bowel disease may have a transforming growth factor-beta-, interleukin (IL)-2- or IL-10-deficient state induced by intrinsic neutralizing antibodies. *Clin Exp Immunol.* 2009 Jan; 155 (1): 65-71.
21. Badr G. Supplementation with Udenatured Whey Protein During Diabetes Mellitus Improves the Healing and Closure of Diabetic Wounds through the Rescue of Functional Long-lived Wound Macrophages. *Cell Physiol Biochem.* 2012; 29 (3-4): 571-82. Epub 2012 Apr
22. Burd NA, Yang Y, Moore DR, Tang JE, Tarnopolsky MA, Phillips SM. Greater stimulation of myofibrillar protein synthesis with ingestion of whey protein isolate v. micellar casein at rest and after resistance exercise in elderly men. *Br J Nutr.* 2012 Jan 31:1-5.
23. Savage K. Whey- vs casein-based enteral formula and gastrointestinal function in children with cerebral palsy. *J Parenter Enteral Nutr.* 2012 Jan; 36 (1 Suppl): 118S-23S.
24. Gibson GR, Probert HM, Loo JV, Rastall RA, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutr Res Rev.* 2004 Dec; 17 (2): 259-75

## FORMULARE UNA DIETA ANTI-INFIAMMATOIA

C. Baldo, \*M. Bucciatti, °AR. Sabbatini, § MR. Spreghini

Istituti Clinici di Perfezionamento, Ospedale Buzzi. SS Dietetica e Nutrizione Clinica - Milano

\*Docente ITP, ISIS "L. II di Lorena" - Grosseto, °Istituto Europeo di Oncologia IRCCS. Dietetica e Nutrizione Clinica - Milano

§Ospedale Pediatrico Bambino Gesù. Unità Operativa Educazione Alimentare - Roma

### L'inflammation

L'inflammation è un modello di risposta ad un danno, in cui le cellule e l'essudato si accumulano nei tessuti irritati e tendono a proteggere da ulteriori danni. Quindi è un meccanismo indispensabile per la nostra sopravvivenza, può diventare però fatale per la stessa. L'essere umano può sopportare fenomeni infiammatori acuti di breve durata, ma può cedere di fronte a situazioni croniche protratte nel tempo.

I quattro segni dell'inflammation vengono descritti come "Rubor et tumor cum calore et dolore" ovvero rossore, edema con febbre e dolore già prima di Cristo. Molti anni dopo, nel 1858, venne aggiunto un quinto elemento, l'alterazione funzionale momentanea o permanente. I fattori scatenanti l'inflammation possono essere di tipo esogeno o di tipo endogeno. I primi sono fisici (traumi, ustioni), chimici (sostanze tossiche), biologici (parassiti, microrganismi). I secondi comprendono disordini metabolici e alterazioni immunitarie.

Possiamo identificare due situazioni infiammatorie, di tipo acuto e cronico. La prima è una risposta pro-infiammatoria acuta e intensa che causa un dolore significativo ed importante. Questo è considerato infiammazione classica.<sup>(1)</sup>

Più recentemente è stata riconosciuta un tipo d'inflammation cronica di basso livello che è inferiore alla soglia del dolore. L'inflammation cronica di basso grado "low-grade inflammation" o "silent inflammation" (inflammation silente), descritta come un quadro clinico nel quale non c'è dolore bensì un lento, costante e continuo processo di alterazione delle funzioni.<sup>(2)</sup>

Poiché non vi è alcun dolore associato a questo tipo di infiammazione, non si fa nulla per fermarlo e quindi può persistere per anni, se non decenni, causando danni d'organo permanenti. Se ci sono abbastanza danni d'organo, si manifesta la malattia cronica.<sup>(1)</sup>

Questo tipo di infiammazione include non solo l'obesità e il diabete di tipo 2, ma anche molte altre malattie croniche in età avanzata come le malattie cardiache, l'artrite reumatoide, la malattia d'Alzheimer e alcuni tipi di cancro.<sup>(1,2)</sup>

Entrando nello specifico, quando parliamo di dieta

anti infiammatoria, parliamo di dieta per l'inflammation cronica. Quella acuta non necessita di indicazioni dietetico-nutrizionali specifiche, date le sue caratteristiche. Per quanto riguarda l'inflammation cronica, la dieta perfetta non esiste e non esiste un modello univoco di riferimento riconosciuto, piuttosto esiste un intreccio di protocolli derivanti dalle linee guida per le diverse condizioni di salute e patologie, elaborate per la popolazione a scopo di prevenzione perché, se è vero che l'inflammation cronica va prevenuta, è altrettanto vero che deve essere trattata al fine di ridurla e/o farla scomparire.<sup>(2)</sup>

In alcuni casi vengono proposti regimi alimentari estremi, molto discutibili dal punto di vista metodologico e scientifico, in cui si propone di eliminare grandi gruppi di nutrienti (es. grano, mais, soia, latte, carne rossa, alcuni ortaggi), considerati precursori di infiammazione di basso grado.<sup>(2)</sup>

Ad ogni modo, la convinzione trasversale che emerge dagli autori dei vari studi presenti in letteratura, al di là dei diversi nutrienti presi in considerazione o dei diversi modelli alimentari analizzati, è quella di agire in modo preventivo per evitare l'inflammation costante la quale incide in modo significativo, su salute e malattia.<sup>(2)</sup>

In linea generale, i principali topics da tenere in considerazione sono:<sup>(2)</sup>

- Consumare abbondanti e frequenti porzioni di frutta e verdura fresca di stagione.
- Apportare ogni giorno omega-3 derivanti da noci, pesce e olio di pesce.
- Consumare cereali di origine integrale non raffinati.
- Consumare proteine magre derivanti da carne bianca e pesce.
- Diminuire il consumo di sale aggiunto agli alimenti e alle preparazioni.
- Ridurre il consumo di acidi grassi saturi e trans.
- Eliminare la carne rossa.
- Evitare cibi raffinati, lavorati e zuccheri semplici.
- Consumare alcool con moderazione.
- Consumare frequentemente erbe aromatiche e spezie.

## Stati patologici

Anche dal punto di vista del peso corporeo, il consumo di una dieta ricca in fibre è vantaggiosa, perché correlata ad un rischio inferiore di obesità e di marker infiammatori. In particolare, il consumo di fibre miste ha mostrato attività anti infiammatoria intestinale sistemica e locale, mettendo in evidenza il ruolo immunomodulante del microbioma intestinale e/o dei metaboliti microbici. Eventi significativi sono stati riscontrati anche nel morbo di Chron.<sup>(3)</sup>

In Giappone, a Okinawa, si è notato come la popolazione abbia una lunga aspettativa di vita, in termini di età media, con un elevato numero di centenari ed un basso rischio per le malattie associate all'età.

Dapprima si è analizzato l'intake energetico della popolazione. Era evidente trasversalmente una riduzione calorica, una buona attività fisica, un BMI sempre basso e livelli di DEHA significativi anche in età avanzata. Da ciò è emerso come la restrizione calorica di lungo termine (CR) sia un buon mezzo per ridurre le malattie legate all'età e a tutta la vita, associata a modelli alimentari tradizionali. Un particolare ruolo funzionale viene attribuito alle patate dolci. Lo studio però ha formulato solo ipotesi e non conclusioni definitive.<sup>(4)</sup>

Successivamente si è andati oltre studiando i fattori caratterizzanti un sano stile di vita. I punti cruciali delineati sono stati la dieta tradizionale, la quota calorica giornaliera contenuta e l'alta qualità nutrizionale per l'elevato consumo di antiossidanti e flavonoidi.

Questa dieta è in linea con i modelli di quella associata a ridotto rischio di cancro. Influenze in tale modello vengono dalla dieta mediterranea e dalle linee guida DASH. Pochi grassi saturi, tanti antiossidanti, basso carico glicemico, permettono di ridurre lo stress ossidativo ed il rischio di malattie croniche. Nell'analisi si parla di cibi tradizionali, erbe, spezie che consumati regolarmente potrebbero essere definiti alimenti funzionali e sono allo studio per le loro potenziali proprietà di miglioramento dello stato di salute.<sup>(5)</sup>

Per quanto riguarda la patologia oncologica, esistono dei fattori di rischio per lo sviluppo del tumore, tra cui la dieta "non sana". Sostanze cancerogene possono essere contenute negli alimenti o generate dalla cottura ed aumentare la sensibilità alle alterazioni genetiche. Dall'altro lato gli antiossidanti di frutta e verdura sono tipici agenti protettivi e contrastano l'azione di sostanze negative così come la fibra che può diminuire l'esposizione al passaggio nell'intestino, riducendone l'assorbimento. Data l'importanza della

dieta è necessario concentrarsi sugli effetti delle interazioni e fornire orientamenti per un accesso facile ai prodotti, evitando di mangiare troppo e non consapevolmente.<sup>(6)</sup>

Lo stato infiammatorio di basso grado in persone sovrappeso è stato anche proposto come uno dei mediatori dei processi nello sviluppo della malattia metabolica, quali malattie cardiovascolari (CVD) e diabete. Diversi studi sostengono che esiste un legame tra lo stress ossidativo e l'infiammazione nei processi di aterogenesi. Il tessuto adiposo è di fondamentale importanza per lo stato infiammatorio associato con l'obesità, soprattutto a causa di infiltrazione di macrofagi. A supporto di ciò è stato dimostrato come un mix di componenti dietetici specifici (olio di pesce, estratto di tè verde, il resveratrolo, vitamina E, estratto di vitamina C e pomodoro) sono in grado di ridurre l'infiammazione di basso grado, nonché lo stress ossidativo e metabolico, con approccio multi-piattaforma, integrando gli effetti dei marcatori di infiammazione, ossidazione e metabolismo. Lo studio, randomizzato in doppio cieco controllato con placebo, ha riguardato individui sani in sovrappeso, con proteina C-reattiva elevata. Sono stati dosati i marker di infiammazione e dello stress ossidativo in plasma e urine (CRP, adiponectina, espressione genica, proteine e metaboliti). La proteina C-reattiva è risultata invariata, l'adiponectina è aumentata, però è migliorata la funzione endoteliale. I dati sono interessanti ma è indispensabile uno studio su larga scala. Questo studio però ha dimostrato che la supplementazione, con componenti alimentari di EBM, ha proprietà antinfiammatorie modulando l'infiammazione e l'ossidazione sul metabolismo alterato di soggetti in sovrappeso.<sup>(7)</sup>

Altri interessanti spunti vengono da studi fatti sul nitrito. È stata sperimentata la supplementazione dietetica di nitrito in topi con dieta ricca in colesterolo. Aggiungendo nitriti all'acqua si impediva lo sviluppo di patologia vascolare. Non si è capito bene il meccanismo, ancora da studiare a fondo. Sicuramente esistono nuove proprietà antinfiammatorie dei nitriti, come terapia naturale per la disfunzione endoteliale associata a ipercolesterolemia che può attenuare l'infiammazione microvascolare. E' necessario sottolineare che la differenza tra nitrito alimentare presente nelle verdure e nella frutta è diverso da quello aggiunto durante i processi produttivi alimentari industriali (carne) che formano nitrosammine cancerogene.<sup>(8,9)</sup>

In stati infiammatori cronici come obesità e diabete T2 il successo si ottiene con interventi anti-infiamma-

tori a lungo termine, con una dieta antinfiammatoria a basso indice e carico glicemico, a basso contenuto di acidi grassi omega-6 e ricco di EPA, con un contenuto calorico totale contenuto.

Il modello mediterraneo potrebbe essere utile regolando al ribasso i livelli di carboidrati ad alto indice glicemico, come pane, riso e pasta, sostituiti da quelli a indice glicemico basso, più ortaggi e frutta ricchi di polifenoli. Le fonti primarie di proteine dovrebbero essere pesce e pollo, e il grasso principalmente utilizzato, l'olio di oliva extravergine per il basso contenuto di acidi grassi omega-6.

Si potrebbe considerare la dieta antinfiammatoria l'evoluzione della dieta mediterranea, con una maggiore riduzione dell'infiammazione silente. Poiché la classica dieta mediterranea è associata ad una riduzione del rapporto di omega-6 e omega-3, nonché una ridotta incidenza di obesità, diabete e mortalità, potrebbe essere ragionevole concludere che la dieta antinfiammatoria avrebbe una maggiore efficacia nel prevenire lo sviluppo di malattie croniche e mortalità. Un altro aspetto da tenere in considerazione è la modulazione ormonale che attualmente può essere raggiunta solo con la chirurgia di bypass gastrico, migliore tecnica rispetto a qualsiasi altro intervento farmacologico. In ogni caso ulteriori ricerche a lungo termine devono essere condotte per confrontare gli effetti di una dieta anti-infiammatoria sulla morbilità e mortalità.<sup>(1)</sup>

L'olio di pesce ha dimostrato di rallentare lo sviluppo dell'artrite reumatoide (AR) in modelli animali e di ridurre la gravità della malattia. Diversi studi randomizzati controllati su ac. grassi n-3 PUFA sono stati condotti in pazienti con AR. Una sistematica revisione (23 studi) dimostra che l'utilizzo di ac. grassi n-3 PUFA porta ad un consistente vantaggio sul gonfiore, sul dolore e sulla rigidità mattutina, così come una riduzione dell'attività della malattia con riduzione dell'uso di farmaci anti-infiammatori non steroidei.<sup>(10,11)</sup>

L'obesità e la sindrome metabolica sono malattie infiammatorie sistemiche che stanno raggiungendo proporzioni epidemiche. I cambiamenti epocali nella nutrizione umana evidenziano un aumento del consumo di ac. grassi e oli vegetali ricchi di n-6 e una diminuzione di ac. grassi n-3 PUFA, con conseguente rapporto n-6/n-3 di 20/1 rispetto al rapporto 1/1 della dieta dei nostri antenati. La letteratura fornisce prove convincenti per il beneficio sull'infiammazione con il consumo di ac. n-3 PUFA. Sarebbe auspicabile la volontà da parte dei governi, sull'avvio di cambiamenti, con decisioni responsabili, sulla ristorazione

scolastica, ospedaliera, di comunità, con promozione alla salute attraverso un'alimentazione equilibrata e il consumo di alimenti ricchi di sostanze nutritive essenziali.<sup>(12)</sup>

## Il potere delle sostanze

Diverse sostanze naturali sono state dimostrate per avere maggiori effetti antiossidanti rispetto alle convenzionali vitamine, tra cui vari polifenoli, flavonoidi e curcumenoidi.<sup>(13)</sup>

Una vasta gamma di sostanze fenoliche, in particolare quelle presenti nelle piante commestibili e medicinali, dimostrano di possedere notevole attività antitumorali e antimutageniche. La maggioranza dei prodotti fenolici in natura mantengono proprietà antiossidante e anti-infiammatorie che sembra contribuire alla loro attività chemiopreventiva o chemoprotettiva.<sup>(13)</sup>

La frutta e la verdura rappresentano, insieme ad altri gruppi di alimenti, l'essenza del concetto di dieta mediterranea, una dieta da promuovere e prediligere in tutte le fasi della vita, per l'alto contenuto di cosiddetti "non nutrienti", che svolgono un ruolo estremamente utile ai fini del benessere. Sono denominati "fitochimici e flavonoidi" e possiedono importanti proprietà fisiologiche. I primi sono anche responsabili dei differenti colori presenti nei vegetali.

L'evidenza epidemiologica ha dimostrato che una dieta ad alto apporto di frutta e verdura, ricca in polifenoli, è associata ad una riduzione di incidenza del cancro e della mortalità per malattia coronarica. In particolare è stato studiato l'acido idrossibenzoico protocatecuico (PCA) perché è uno dei principali metaboliti dei polifenoli complessi come antociani e procianidine. Inoltre il PCA possiede attività ipoglicemizzante e neuroprotettiva, con incoraggianti risultati in vitro per effetti pro-apoptotici e anti-proliferativi per la cancerogenesi dei tessuti.<sup>(14)</sup>

*Fito* significa pianta e, (talvolta chiamati *fitonutrienti*) si trovano negli alimenti di origine vegetale frutta, verdura, legumi, noci, funghi, erbe, spezie ed esercitano funzioni biologiche attive, anche se non sono nutrienti essenziali per la vita, però hanno effetti benefici per la salute.<sup>(15)</sup>

I fitochimici sono moltissimi, di seguito se ne elencano alcuni con i loro effetti benefici:

**Polifenoli:** si trovano in diverse verdure, come ravanelli e peperoni; nella frutta (mele) e nei cereali (frumento). Concentrati nella parte esterna (buccia, tegumenti) e nel germe dei cereali, diminuiscono con la raffinazione e l'eliminazione della buccia. Hanno un'azione antiossidante, rinforzano le difese immuni-

tarie e regolarizzano la pressione arteriosa. Questi ultimi sono composti (presenti anche in altri prodotti di origine vegetale) noti da tempo, ma di cui soltanto di recente è stato riconosciuto un importante ruolo protettivo sia nei confronti delle malattie cardiovascolari come l'arteriosclerosi, sia di alcune forme tumorali, come il tumore della mammella, del colon, della prostata e dell'ovaio.

**Glucosidi:** presenti soprattutto negli ortaggi appartenenti alla numerosa famiglia delle crucifere (cavoli, cavolini, broccoli ecc.), possono essere inattivati fino al 50% con la cottura. Sono dotati di attività protettiva verso i tumori e le infezioni.

**Antociani:** pigmenti vegetali che comprendono diverse sostanze fra cui spiccano i flavonoidi. Si trovano specialmente nei vegetali molto colorati, come uva, pomodori, ciliege e melanzane. La loro concentrazione può ridursi a causa della coltivazione in serra e di lunghe conservazioni (primizie, prodotti esotici) o con l'eliminazione della buccia. hanno proprietà antitumorali, antinfettive, regolano la pressione e il colesterolo; inoltre sembrano agire, insieme alla Vitamina C, sull'elasticità e la permeabilità dei vasi sanguigni.

**Composti solforati:** ne sono ricchi specialmente aglio e cipolla. Possono essere parzialmente distrutti con la cottura. Oltre a regolarizzare la pressione e il colesterolo hanno proprietà antinfettive, disinfettanti e protettive nei confronti dei tumori e per di più migliorano la funzionalità intestinale prevenendo stitichezza e disturbi di stomaco.

**Terpeni:** principi aromatici presenti negli agrumi, in alcune spezie ed erbe aromatiche (ad es. menta e cumino), favoriscono la disintossicazione dell'organismo stimolando la funzione del fegato e regolarizzano la produzione di colesterolo endogeno.

**Saponine:** si trovano specialmente nei legumi e sono sempre state considerate negativamente per il loro effetto inibente sull'assorbimento dei principi nutritivi. È dimostrato che in quantità modeste proteggono contro le infezioni, i tumori e riequilibrano il colesterolo.

I **flavonoidi** sono dei composti polifenolici, metaboliti secondari delle piante. Il termine è completamente interscambiabile con **bioflavonoidi**, nome con il quale sono comunemente conosciuti questi nutrienti. Talvolta vengono raggruppati con la denominazione vitamine P. Il loro nome deriva da *flavus* (= biondo) e si riferisce al ruolo che giocano come pigmenti vegetali. La colorazione che donano ai tessuti dipende dal pH. I pigmenti blu si formano per chelazione con certi ioni metallici (ad esempio  $Fe^{3+}$  o  $Al^{3+}$ ). Un gruppo specifico di flavonoidi, le antocianine, è responsabile per

il colore rosso, blu e violetto di fiori e frutta ed è quindi importante come mediatore dell'impollinazione. Non stupisce quindi il fatto che la varietà di sfumature di colore associata alle antocianine sia venuta aumentando attraverso il processo evolutivo.

Altrettanto importante notare come altri flavonoidi, flavoni e flavonoli, pur non essendo colorati per l'occhio umano, assorbono molto fortemente nello spettro UV e possano quindi essere visti dagli insetti. Molto spesso si ritrovano al centro dei fiori e servono come guida per l'atterraggio.

La classificazione della proprietà terapeutiche viene suggerita anche dalla presenza del colore: i responsabili del colore verde nei vegetali sono detti glucosinolati. Questi ultimi sono un ampio gruppo di derivati degli aminoacidi contenenti zolfo che si trovano nei broccoli, nel cavolfiore, nei cavoletti di Bruxelles e nel cavolo cappuccio.

I fitochimici responsabili della colorazione arancione di frutta e verdura come la carota, il mango o la zucca sono i carotenoidi a e b-carotene.<sup>(16)</sup> Il colore rosso di frutta e verdura come il pomodoro, il cocomero o il pompelmo è dovuto al licopene (anch'esso appartenente ai carotenoidi, come l'a e il b-carotene). Il licopene è uno dei primi carotenoidi che compaiono nella sintesi di questo tipo di composti e rappresenta pertanto la base molecolare della sintesi degli altri. A differenza dell'a o del b-carotene, il licopene non è un precursore della vitamina A.<sup>(17)</sup>

Questo mix di antiossidanti presenti nella dieta antiinfiammatoria sembra dare duplici benefici: prevenzione delle malattie e una riduzione dei sintomi di alcune malattie croniche. Quindi possiamo affermare che sono sostanze con caratteristiche funzionali perché, anche se assunti in quantità minima e senza proprietà nutritive, modificano e migliorano le risposte dell'organismo umano. Vi è un'ampia letteratura che evidenzia non solo un'azione antinfiammatoria, ma anche antitumorale, antiossidativa, antimicrobica, antitrombotica, ipotensiva, immunomodulatrice, ipocolesterolemizzante, modulatrice glicemica.<sup>(18,19,20,21,22,23,24)</sup>

Gli **acidi grassi a catena lunga** influenzano l'infiammazione attraverso una varietà di meccanismi, molti dei quali sono mediati, o per lo meno associati, dai cambiamenti nella composizione degli acidi grassi delle membrane cellulari.

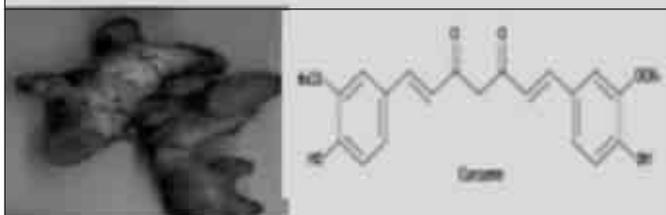
Le cellule coinvolte nella risposta infiammatoria sono tipicamente ricche di acidi n-6 (acido arachidonico) e di ac. grassi n-3 (ac. eicosapentaenoico EPA e ac. docosaesaenoico DHA). Ma il contenuto di detti acidi grassi può essere modificata con l'assunzione orale di EPA e DHA.

Un contenuto maggiore di EPA e DHA nelle membrane e una diminuzione di ac. arachidonico si traduce, secondo i recenti studi, in attività anti-infiammatoria.<sup>(10)</sup>

Tutto ciò evidenzia che la crescente domanda di ac. EPA e DHA contenuti negli oli di pesce, sta mettendo pressione sulle specie e quantità di fauna acquatica. Il pesce destinato al consumo umano e per la produzione di integratori suggerisce una pesca di massa su scala non più sostenibile. Tuttavia le proprietà dei grassi a catena lunga n-3 e polinsaturi EPA, DHA (PUFA) dimostrano la necessità di questi oli nella nostra dieta con effetti favorevoli nella malattia infiammatoria intestinale, alcuni tipi di cancro, complicanze cardiovascolari. In alternativa l'ac. stearidonico può agire come un EPA, così gli oli estratti dalle alghe possono divenire un promettente n-3 PUFA, sorgente per il futuro.<sup>(25)</sup>

## Curcuma

**Figura 1.** Curcuma (*Curcuma longa*) e formula chimica della curcumina<sup>(13)</sup>



Il genere *Curcuma* appartiene alla Zingiberaceae, la stessa famiglia di *Zingiber* (zenzero). La curcuma *longa* (Figura 1) è un gambo corto (~ 100 cm di altezza), di una pianta perenne, che cresce naturalmente in tutto il subcontinente indiano dell'Asia tropicale, in particolare nel sud-est asiatico. La curcuma, il rizoma essiccato e macinato della *C. longa*, è una spezia contenuta nel curry, ampiamente utilizzato per il suo potere aromatizzante in molte preparazioni alimentari e ricette. Il colore giallo della curcuma è dovuto alla curcumina [1,7-bis (4-idrossi-3-metossifenil)-1,6 eptadiene-3,5-dione], il principale costituente bioattivo e colorante presente nella polvere di rizoma.<sup>(26)</sup>

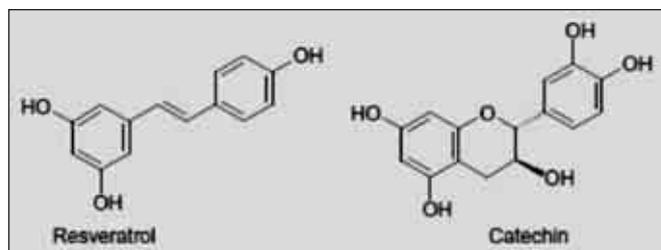
La Curcumina (polifenolo) è nota per avere diverse attività biologiche e farmacologiche, tra cui quella anti-infiammatoria, antiossidante, ipolipemizzante, ipoglicemica e potenzialmente antitumorale.<sup>(13)</sup>

È stato riportato che la proprietà anti-cancro della curcumina è mediata in parte dalla sua attività anti-angiogenica.<sup>(13)</sup> In particolare, precedenti rapporti pubblicati hanno dimostrato l'attività antiossidante, antiinfiammatoria e antitumorale nei confronti del cancro del colon e del cancro alla mammella.<sup>(13)</sup>

## Resveratrolo

L'uso del vino in campo medico è stato studiato fin dall'antichità, come riportato da Ippocrate (460-370 aC), infatti veniva raccomandato per curare la febbre e come analgesico, antisettico, diuretico, tonico e digestivo. I romani hanno attribuito al vino proprietà terapeutiche, e Galeno (129-200 DC), in particolare, ha fornito una descrizione dettagliata sugli usi medici del vino nella sua pratica, nella cura dei gladiatori, usandolo come antisettico per la guarigione delle ferite e come analgesico per la chirurgia. Altre malattie che i medici romani hanno trattato con il vino sono la depressione, la perdita di memoria, la costipazione, la diarrea, la gotta, l'alitosi, i morsi di serpente, la tenia, i disturbi del tratto urinario e le vertigini.<sup>(26)</sup>

Anche se la grande diversità delle molecole presenti nell'uva, in particolare dei polifenoli, rappresentano l'emblema della promozione della salute, gli effetti derivanti da un consumo regolare e moderato di vino, come molti studi attestano negli ultimi decenni, è dato da particolari polifenoli tra cui il resveratrolo e altri flavonoidi come le catechine, sostanze tipicamente presenti nei prodotti derivanti dall'uva. (figura 2)<sup>(26)</sup>



Come recentemente rivisto, molti studi prospettici, di coorte e caso-controllo hanno fornito la prova sostanziale che una regolare assunzione (giornaliera o, eventualmente, 3-4 v/sett) di una quantità moderata (2 bicchieri/giorno) di vino rosso, ai pasti e nel contesto di uno stile alimentare mediterraneo, è associato a un minor rischio di sviluppare demenza e Malattia di Alzheimer (AD).<sup>(27)</sup>

In particolare, la più grande metaanalisi sul consumo di alcol e rischio di demenza suggerisce che è ridotto significativamente del 38 e del 32% il rischio di demenza e AD, rispettivamente con un consumo di vino da bassa a moderata quantità.<sup>(28)</sup>

I meccanismi di protezione di queste sostanze contro le malattie neurodegenerative pare siano l'attività anti-amiloidogica, antiossidante e antinfiammatoria.<sup>(29, 30, 31, 32, 33)</sup>

## Conclusioni

Attualmente le correlazioni tra dieta, infiammazione e processi di malattia sono temi molto dibattuti e di

ricerca, anche se a tutt'oggi gli studi scientifici specifici nelle diverse condizioni fisiologiche e patologiche riguardanti tale argomento sono carenti e/o parziali, soprattutto parcellizzati nello studio di un singolo nutriente o gruppi ristretti di nutrienti.

In futuro potrebbe essere dimostrato che la dieta antinfiammatoria diventi parte integrante di uno stile di vita sano "health lifestyle", fino ad allora la dieta deve tener conto delle diverse indicazioni presenti in letteratura combinate insieme perché sia il risultato di più indicazioni adattate al paziente, non un modello rigido e indiscutibile. Oltre a ciò l'esperienza e le capacità professionali devono guidare l'esperto in nutrizione a fornire soluzioni mirate e flessibili per i propri utenti, al fine di contribuire ad uno stato di salute ottimale.

## Bibliografia

- Sears B. Anti-inflammatory diets for obesity and diabetes. *J Am Coll Nutr* 2009; 28 (suppl 1): 482S-491S.
- Marcason W. What is the anti-inflammatory diet? *J Am Diet Ass Nov*; 110 (11): 1780.
- Kuo SM. The interplay between fiber and the intestinal microbiome in the inflammatory response. *Advances in Nutrition* 2013 Jan 4 (1): 16-28.
- Willcox DG., Willcox BJ., Todoriki H., et al. Caloric restriction, the traditional Okinawan diet and healthy aging. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1114: 434-55.
- Willcox DC., Willcox BJ., Todoriki H., Suzuki M. The Okinawan diet: health implications of a low-calorie, nutrient-dense, antioxidant-rich dietary pattern low in glycemic load. *Journal of the American College of Nutrition* 2009 Aug. 28 Suppl: 500S-516S.
- Moore MA. Diverse influences of dietary factors on cancer in Asia. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2009 10 (6): 981-6.
- Bakker GC., van Erk MJ., Pellis L., Wopereis S., Rubingh CM., Cnubben NH., Kooistra T., van Ommen B., Hendriks HF. An antiinflammatory dietary mix modulates inflammation and oxidative and metabolic stress in overweight men: a nutrigenomics approach. *American Journal of Clinical Nutrition* 2010 Apr 91 (4): 1044-59.
- Lundberg JO. Cardiovascular prevention by dietary nitrate and nitrite. *American Journal of Physiology - Heart & Circulatory Physiology*. 2009 May 296 (5): H1221-3.
- Stokes KY., Dugas TR., Tang Y., Garg H., Guidry E., Bryan NS. Dietary nitrite prevents hypercholesterolemic microvascular inflammation and reverses endothelial dysfunction. *American Journal of Physiology - Heart & Circulatory Physiology* 2009 May 296 (5): H1281-8.
- Philip C. Calder Omega-3 Fatty Acids and Inflammatory Processes. *Nutrients* 2010, 2, 355-374.
- Miles EA., Calder PC. Influence of marine n-3 polyunsaturated fatty acids on immune function and a systematic review of their effects on clinical outcomes in rheumatoid arthritis. *Br J Nutr* 2012 Jun;107 Suppl 2: S171-84.
- Molendi-Coste O., Legry V., Leclercq I.A. Why and How Meet n-3 PUFA Dietary Recommendations? *Gastroenterology Research and Practice* 2010.
- Ademola A Oyagbemi, Adebowale B Saba, Azeez O Ibraheem. Curcumin: from food Spice to cancer prevention. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention Vol 10*, 2009: 963-968.
- Masella R., Santangelo C., D'Archivio M., Li Volti G., Giovannini C., Galvano F. Protocatechuic acid and human disease prevention: biological activities and molecular mechanisms. *Current Medicinal Chemistry* 2012 19 (18): 2901-17.
- Palmer S. Putting the brakes on inflammation through diet and lifestyle strategies. *Envir Nutr* 2009; 32: 1-6.
- Heber D., Bowerman S. Applying Science to Changing Dietary Patterns. American Institute for Cancer Research. 11<sup>th</sup> Annual Research Conference on Diet, Nutrition and Cancer 2001.
- De Carlos P. Propiedades antioxidantes del tomate. Aspectos beneficiosos del licopeno. <http://www.informacionconsumidor.com/ 2007>.
- Calder PC., Ahluwalia N., Brouns F., Buetler T., Clement K., Cunningham K., Esposito K., Jönsson LS., Kolb H., Lansink M., Marcos A., Margioris A., Matusheski N., Nordmann H., O'Brien J., Pugliese G., Rizkalla S., Schalkwijk C., Tuomilehto J., Wärnberg J., Watzl B., Winklhofer-Roob BM. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *Br J Nutr* 2011 Dec;106 Suppl 3: S5-78.
- Shen CL., von Bergen V., Chyu MC., Jenkins MR., Mo H., Chen CH., Kwun IS. Fruits and dietary phytochemicals in bone protection. *Nutrition Research* 2012 Dec 32 (12): 897-910.
- Weaver CM., Alekel DL., Ward WE., Ronis MJ. Flavonoid intake and bone health. *Journal of Nutrition in Gerontology & Geriatrics* 2012 31 (3): 239-53.
- Marzocchella L., Fantini M., Benvenuto M., Masuelli L., Tresoldi I., Modesti A., Bei R. Dietary flavonoids: molecular mechanisms of action as anti-inflammatory agents 2011 Sep.
- Pan MH., Lai CS., Ho CT. Anti-inflammatory activity of natural dietary flavonoids. *Food & Function* 2010 Oct. 1 (1): 15-31.
- Gonzalez-Gallego J., Garcia-Mediavilla MV., Sanchez-Campos S., Tunon MJ. Fruit polyphenols, immunity and inflammation. *British Journal of Nutrition* 2010 Oct. 104 Suppl 3: S15-27.
- Lee KW., Lee HJ., Lee CY. Vitamins, phytochemicals, diets, and their implementation in cancer chemoprevention. *Critical Reviews in Food Science & Nutrition* 2004 44 (6): 437-52.
- Lenihan-Geels G., Vescovo K.S., Ferguson L.R. Alternative sources of omega-3 fats: can we find a sustainable substitute for fish? *Nutrients* 2013 Apr 18; 5 (4): 1301-15.
- Iriti M., Vitalini S., Fico G., Faoro F. Neuroprotective herbs and food from different traditional medicines and diets. *Molecules* 2010, 15, 3517-3555.
- Pinder R.M. Does wine prevent dementia? *Int. J. Wine Res.* 2009, 1, 41-52.
- Peters R.; Peters J.; Warner J.; Beckett N.; Bulpitt C. Alcohol, dementia and cognitive decline in the elderly: a systematic review. *Age Ageing* 2008, 37, 505-12.
- Conte A.; Pellegrini S.; Tagliacozzi D. Synergistic protec-

- tion of PC12 cells from  $\beta$ -amyloid toxicity by resveratrol and catechin. *Brain Res. Bull.* 2003, 62, 29-38.
30. Ono K.; Yoshiike Y.; Takashima A.; Hasegawa K.; Naiki H.; Yamada M. Potent anti-amyloidogenic and fibril-destabilizing effects of polyphenols in vitro: implications for the prevention and therapeutics of Alzheimer's disease. *J. Neurochem.* 2003, 87, 172-181.
31. Savaskan E.; Olivieri G.; Meier E.; Seifritz E.; Wirz-Justice A.; Muller-Spahn F. Red wine ingredient resveratrol protects from  $\beta$ -amyloid neurotoxicity. *Gerontology* 2003, 49, 380-383.
32. Porat Y.; Abramowitz A.; Gazit E. Inhibition of amyloid fibril formation by polyphenols: structural similarity and aromatic interactions as a common inhibition mechanism. *Chem. Biol. Drug Des.* 2006, 67, 27-37.
33. Riviere C.; Richard T.; Vitrac X.; Merillon J.M.; Valls J.; Monti J.P. New polyphenols active on  $\beta$ -amyloid aggregation. *Bioorg. Medic. Chem. Lett.* 2008, 18, 828, 831.

## TECNICHE MOTIVAZIONALI PER INDURRE UNA CORRETTA ALIMENTAZIONE

A. R. Cozzolino<sup>1</sup>, A. Maghetti<sup>2</sup>, A. R. Sturdà<sup>3</sup>, M. Tagliaferri<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Biologa, Specialista in Scienza dell'Alimentazione, Napoli, <sup>2</sup> Presidente Regionale Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica,

<sup>3</sup> U.O.C. Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Ospedale Perrino, Brindisi, <sup>4</sup> Presidente Regionale ADI Molise

Le problematiche relative alla motivazione al cambiamento di comportamenti non salutari stanno suscitando sempre maggiore interesse, soprattutto quando l'attuazione di interventi giudicati opportuni viene ostacolata da una scarsa *compliance* del paziente.

Tradizionalmente per affrontare le situazioni in cui è presente una insufficiente motivazione al cambiamento il terapeuta è portato ad adottare un rapporto di tipo *confrontazionale* basato sull'accentuazione drammatica degli aspetti pericolosi del comportamento e sulle sue conseguenze. Lo scopo è quello di scuotere il paziente e di indurlo a cambiare i suoi atteggiamenti non salutari facendogli toccare il fondo.

Il *counseling motivazionale*, al contrario non ritiene essenziale enfatizzare la diagnosi ma sposta l'attenzione sulla capacità dell'operatore di comprendere le motivazioni del cliente aiutandolo ad utilizzare le proprie risorse interne nella direzione del cambiamento. La modificazione di un comportamento matura a partire dal bilancio tra i fattori che il cliente percepisce come negativi (costi, pericoli) e quelli che ritiene positivi come vantaggi, benefici, facilitazioni che spesso invece contribuiscono a mantenere un atteggiamento non salutare. Le crescenti contraddizioni derivanti dalla maggiore consapevolezza dei fattori negativi possono essere la spinta ad assumere una decisione. A questo punto per il terapeuta risulta fondamentale scegliere accuratamente le modalità ed i contenuti della comunicazione.

Per quanto riguarda **lo stile relazionale** da assumere si è dimostrato utile, nelle patologie croniche, ricorrere ai principi fondamentali del *colloquio motivazionale* (Miller e Rollnick):

1) esprimere empatia 2) aggirare ed utilizzare le resistenze 3) ampliare le fratture interiori 4) sostenere l'autoefficacia. I primi due punti rappresentano gli strumenti atti a definire il contesto della relazione in cui si sviluppano i punti 3 e 4 che sono i reali obiettivi che consentono di raggiungere la finalità del colloquio motivazionale: *aumentare la disponibilità al cambiamento*.

**1) Esprimere empatia.** Creare un'atmosfera di sostegno è il concetto che più di ogni altro ha sviluppato Carl Rogers, la sua "Terapia centrata sul

cliente" si basa infatti sul rispetto della persona umana e sulla fiducia nelle sue potenzialità. Secondo Rogers il processo di modificazione si basa su tre condizioni fondamentali: *Genuinità* (il terapeuta è nella relazione una persona reale e trasparente) *Considerazione positiva* (il terapeuta accetta il cliente in modo incondizionato e prova interesse per lui) *Empatia* (il terapeuta comprende i sentimenti del cliente, si mette in ascolto reale senza preconcetti né pregiudizi)

**2) aggirare ed utilizzare le resistenze.** Molti studi evidenziano come la chiave dell'efficacia del colloquio motivazionale sia mantenere basso il livello di resistenza. Più un paziente sperimenta condizioni di resistenza durante il colloquio meno sarà disponibile al cambiamento. Discussioni, diverbi, sottolineature delle informazioni negative, sarcasmo, atteggiamento saccente e proibizioni sono gli atteggiamenti del terapeuta che contribuiscono maggiormente ad aumentare le resistenze del paziente. La resistenza al cambiamento non è un disturbo di personalità del paziente, come si era ipotizzato anni fa, ma è una normale condizione dinamica che si instaura tra lo stato di ambivalenza del paziente e lo stile dell'operatore, in pratica scaturisce dal rapporto interpersonale. Lo stato di ambivalenza infatti è una condizione naturale presente in tutti i pazienti che si trovano nella fase di contemplazione, è uno stato della mente con sentimenti coesistenti, ma contrastanti riguardo qualcosa. Ognuno di noi vive questo conflitto e il "vorrei e...non vorrei" coesistono contemporaneamente nelle decisioni da prendere, a maggior ragione pazienti che devono mettere in atto modificazioni profonde del loro stile di vita, sono "bloccati" dall'ambivalenza. Lo scopo del colloquio motivazionale è quello di favorire una situazione in cui sia possibile stimolare nel paziente nuove percezioni di sé senza imporle o discuterle.

**3) lavorare sulla frattura interiore.** Una frattura interiore si presenta quando viene avvertita una contraddizione tra come ci si percepisce e come invece si vorrebbe essere. Un ampliamento della frattura attraverso una valutazione dei pro e dei contro risulta molto utile nelle prime fasi del cam-

biamento. L'atmosfera empatica, l'accurata comprensione, la considerazione positiva sono elementi essenziali per favorire la risoluzione di una frattura interiore in senso evolutivo, con un cambiamento degli atteggiamenti e del comportamento.

**4) Sostenere l'autoefficacia.** Uno dei compiti più importanti del counseling motivazionale consiste proprio nel sostenere la fiducia nella possibilità di cambiare.

Definita la motivazione al cambiamento e lo stile che la supporta analizziamo ora

**le tecniche motivazionali** a disposizione degli operatori sanitari.

**L'intervista motivazionale** (Rollnick, Bell), può essere utilizzata anche da non specialisti, si sviluppa in un solo colloquio, è legata allo stile personale, si basa su "2 principi basilari" (evitare il confronto, suscitare preoccupazioni) e necessita di tre microabilità (fare domande aperte, essere in grado di fare riassunti ed applicare ascolto riflessivo). L'obiettivo è quello di portare il paziente ad una migliore disponibilità al cambiamento, senza prevedere un'azione.

**Il colloquio motivazionale** (Miller, Rollnick) è un metodo direttivo centrato sul paziente ed è un mix di stile personale e tecniche che hanno come ingredienti critici per la disponibilità al cambiamento i concetti di importanza e fiducia. Prevede i "4 principi generali", che sono stati sopra enunciati (esprimere empatia, aumentare la frattura interiore, aggirare ed utilizzare la resistenza, sostenere l'autoefficacia) ed alcuni metodi specifici come fare domande aperte, praticare l'ascolto riflessivo, confermare e sostenere il paziente, riassumere ed evocare affermazioni nella direzione del cambiamento. L'obiettivo è quello di indirizzare e sostenere il paziente nel passaggio all'azione esplorando e superando l'ambivalenza.

**Il percorso motivazionale** (modello transteoretico di Prochaska e Di Clemente) individua il modello di cambiamento come una progressione da uno stadio iniziale a degli stadi successivi, seguendo un andamento circolare. Nel percorso motivazionale si percorrono tutte le fasi del cambiamento e si usano strategie e tecniche precise per ogni fase. Secondo questo modello le fasi sono 6: precotemplazione (la persona non ha preso in considerazione il cambiamento), contemplazione (vengono valutati i pro e contro del cambiamento), preparazione o determinazione (vengono definiti progettazione ed impegno), azione (realizzazione del cambiamento), mantenimento (il paziente lavora per mantenere e sostenere il cambiamento), ricaduta (intesa non come un fallimento, ma come un passo indietro prevedibile nel processo di cambia-

mento). L'obiettivo è quello di accompagnare il paziente fino alla fase di mantenimento sostenendolo nelle possibili e fisiologiche ricadute, poiché il ciclo del cambiamento generalmente si ripercorre più volte. La connessione più ovvia tra il colloquio motivazionale e gli stadi del cambiamento è sottolineata dal fatto che il colloquio motivazionale è un eccellente stile di counseling da utilizzare con i pazienti che si trovano negli stadi iniziali (circa l'80% dei pazienti con patologie croniche che afferisce ai nostri ambulatori si trova in fase di precontemplazione o contemplazione, la percentuale aumenta al 98% nelle famiglie dei bambini obesi!).

Gli strumenti motivazionali che vengono utilizzati nell'intervento (ad esempio psicoeducazione, bilancia decisionale, lettere al presente e al futuro, il regolo della fiducia e della speranza ecc...) servono nella pratica agli operatori, che con il corretto stile, riescono a sbloccare i pazienti intrappolati nelle prime fasi del processo di cambiamento.

**L'obiettivo clinico** di un intervento motivazionale dovrebbe essere quello di ridurre i drop-out, migliorare l'aderenza all'intervento terapeutico e di conseguenza le condizioni di salute.

Vari studi hanno dimostrato cambiamenti comportamentali positivi rispetto a problemi di salute: alcolismo, dipendenza da sostanze, screening mammografici, assunzione grassi, fumo, attività fisica, controllo peso. È importante però segnalare che negli studi clinici è difficile trovare omogeneità perché non sempre viene utilizzata la forma standard del colloquio motivazionale, bensì vengono prese in considerazione forme di adattamento dello stesso (Adaptation of Motivational Interviewing/AMI) che comunque mantengono i principi base del colloquio motivazionale come nucleo del trattamento. In alcuni studi la motivazione è l'unico intervento previsto, in altri invece viene utilizzata per aumentare l'efficacia di interventi educazionali, dietetici o cognitivo comportamentali. Sulla base comunque di questi studi confrontati negli ultimi anni e resi più omogenei sono emersi, nel nostro ambito, i seguenti interessanti dati:

- Nel campo della pediatria la cura dell'obesità infantile indica che è indispensabile la motivazione per evitare i drop-out (le famiglie si trovano per un 63% in precontemplazione, per il 35% in contemplazione e solo un 2% sono in fase di determinazione), per ridurre il BMI di bambini e adolescenti e per migliorare gli aspetti metabolici.
- Nei disturbi alimentari di tipo restrittivo uno studio sull'AN indica come molte pazienti ricoverate (più del 50%) siano ancora in fase di precon-

templazione e contemplazione e che, a tali fasi, corrisponda la scarsa progressione nelle cure.

- Nel campo dell'obesità molte ricerche, che hanno valutato l'intervento motivazionale abbinato a percorsi educativi o a interventi cognitivo comportamentali, sono concordi nell'affermare che nei pazienti motivati si evidenziano: riduzione dei drop out, cambiamenti positivi nello stile di vita, riduzione del BMI e maggiore aderenza alla terapia farmacologica prescritta.
- Nel campo del diabete di tipo II i ricercatori affermano che i pazienti che hanno ricevuto un colloquio motivazionale, almeno nella metà dei casi, passano da uno stadio di contemplazione ad uno stadio di preparazione (cosa che non avviene in pazienti che non hanno ricevuto tale intervento) ed hanno valori di HbA1c significativamente inferiori rispetto ai non motivati. Risultati simili si sono visti anche in bambini e adolescenti affetti da diabete di tipo I, per i quali sono stati organizzati interventi motivazionali diretti ai pazienti stessi o ai familiari dei bambini più piccoli.

**In conclusione** apprendere correttamente le tecniche motivazionali è indispensabile per i professionisti del nostro settore al fine di accompagnare i pazienti verso il cambiamento comportamentale più efficace e duraturo per il loro stato di salute.

## Bibliografia

- Rogers, C.R..A theory of therapy, personality and interpersonal relationships as developed in the client-centered framework. In S.Koch (ed.), Psychology: A study of a science. Vol III. Formulations of the person in the social context. New York: McGraw Hill
- Rollnick S. Il colloquio motivazionale : aumentare la disponibilità al cambiamento. In Guelfi G.P. e Spiller V. (Eds) Motivazioni e stadi del cambiamento nelle tossicodipendenze, il Vaso Di Pandora II, 4, 1994, 53-68
- Prochaska j.O., Di Clemente C.C. (1982) «Transtheoretical therapy: Toward a more integrative model of change». Psychotherapy, theory, research and practice, 19, 276-288.
- Il Colloquio Motivazionale - S. Rollnick e W.Miller - (2<sup>nd</sup> Edizione Italiana Erickson 2004)
- Handbook of Eating Disorders - J Treasure et al. - 2<sup>nd</sup> Edition J.Wiley and Sons, Chichester, 2003 219-231 (Assessment and Motivation)
- The transtheoretical approach:crossing the traditional boundaries of therapy-J.O.Prochaska C.C. Di Clemente - Malabar, Krieger 1984
- La Terapia Cognitivo Comportamentale nei Disturbi dell'alimentazione - D.M.Gardner e R. Dalle Grave - Positive Press 2002 Cap 8, 295-245 (La psicoeducazione nei DA) Cap 10, 269-278 (Procedure motivazionali e preparazione al ricovero)
- Oltre la dieta - B. Bauer e M. R. Ventura - Centro Scientifico, Torino 1999 Capitolo 5 B. Bauer e A. Popeo 69-95 (Vorrei e...non vorrei: dall'ambivalenza alla decisione. Il processo motivazionale
- Eur Eat Disorders Rev - J . Geller et al - 7,259-278 (1999) The readiness and motivation interview: a symptom-specific measure of readiness for change in the eating disorders
- Un boccone dopo l'altro - R. Ostuzzi e G. Luxardi - Baldini e Castoldi 2007, 177-178 (A che punto è la nostra motivazione)
- Alle mie pazienti dico... R. Dalle Grave - 2<sup>nd</sup> Edition Positive Press 2002 143-144 (Intervento Psicoeducativo) 164-170 (Valutare le motivazioni)
- Gestire il sovrappeso nel bambino - M. Vignolo - Il Pensiero Scientifico 2008 188-189 (Tailoring e fattori predittivi di esito)
- J Ped. Nurs - Tripp SB et al - 26: 474-479 (2011) Providers as weight coaches, using practice guide and motivational interview to treat obesity in the pediatric office
- Pediatr. Neonatol. - Kelishadi R. et al - 53; 90-97 (2012) Can a trial of motivational lifestyle counseling be effective for controlling childhood obesity and the associated cardiometabolic risk factors?
- Health Psic - Carels RA et al - 26; 369-374 (2007) Using motivational interviewing as a supplement to obesity treatment: a stepped care approach
- Int J Nurs Stud - Chen SM et al- 49; 637-644 (2012) Effects of motivational interviewing intervention on selfmanagement, psychological and glyceic outcomes in type 2 diabetes: a randomized controlled trial
- Diabetes Care- Channon SJ et al - 30; 1390-1395 (2007) A multicenter randomized controlled trial of motivational interviewing in teenagers with diabetes.
- Diabetes, Obesity and metabolism - Christie D., Channon S - 2013 The potential for motivational interviewing to improve outcomes in the management of diabetes and obesity in paediatric and adult populations: a clinic review

## RAZIONALE DELL'USO DELLA TERAPIA DIETETICA NUTRIZIONALE NELLA MALATTIA RENALE CRONICA (CKD)

**G. Brunori**

Struttura complessa di Nefrologia e Dialisi, Azienda Provinciale Servizi Sanitari, Trento

Alla riduzione del filtrato glomerulare si associano alterazioni del rimaneggiamento renale di diversi prodotti del metabolismo (urea, acidi organici ed inorganici ecc.) e di micronutrienti introdotti con la dieta (fosforo, sodio, potassio ecc.). Iperparatiroidismo, acidosi metabolica, iperpotassiemia e iperfosforemia sono evidenti già nello stadio CKD 3 e il PTH è aumentato sin dalle fasi precoci della CKD. Altrettanto precocemente compaiono numerosi fattori modificabili di rischio cardio-renale come ipertensione, espansione dei fluidi extracellulari, dislipidemia, proteinuria e alterazioni del metabolismo calcio-fosforo. Come risultato delle complicanze cliniche e metaboliche, si assiste a un aumento precoce del rischio di insufficienza cardiaca de novo fin dallo stadio CKD 3A e la probabilità di un evento cardiovascolare è circa 10 volte quella di un ingresso in dialisi. È da notare infine che un recente articolo di M. Tonelli evidenzia come il rischio di mortalità nella popolazione affetta da IRC sia superiore a quello di una popolazione che ha avuto in precedenza un episodio ischemico.

L'associazione riscontrata tra alterazioni del metabolismo calcio-fosforo e prognosi dell'IRC, in particolare quella tra fosforemia e rischio di progressione della e morte suggerisce che una TDN precoce sia opportuna anche in relazione alla prognosi. Questo importante fattore non è pienamente tenuto in debito conto dalle Linee Guida attualmente disponibili.

Sia le alterazioni metaboliche sia i fattori di rischio cardio-renale sono condizionati dall'alimentazione, che deve essere tenuta in considerazione dalla strategia terapeutica globale. L'ampia gamma di alterazioni metaboliche in relazione al tipo di nutriente assunto, ci ha indotti ad abbandonare il termine "dieta" a favore del termine "terapia nutrizionale" (TDN), che fa riferimento a un insieme di nutrienti e non solo alle proteine, la cui riduzione rimane comunque un cardine del trattamento conservativo della CKD. Una riduzione effettiva di soli 0.2 g di proteine per kg peso/die ha dimostrato di poter migliorare il controllo di acidosi, iperfosforemia, iperazotemia sin dallo stadio CKD 3. Inoltre, una dieta a contenuto proteico pari a 0.6 g/kg peso/die ha ottenuto un miglior controllo metabolico (azotemia, acidosi, fosforemia, iperpara-

tiroidismo) nel lungo periodo rispetto a una dieta da 0.8 g/kg/die di proteine, riducendo anche il fabbisogno di farmaci (bicarbonato, chelanti fosforo). Infine, la dieta fortemente ipoproteica (0.3 g/kg) supplementata da AAEE + KA in recenti paper ha dimostrato avere la capacità di ridurre la fibrinogenesi e di migliorare la resistenza eritropoietinica con un miglior controllo dei livelli di PTH.

Fatto estremamente importante, questa TDN non ha avuto alcun effetto negativo sullo stato di nutrizione. Nello stadio CKD 4, una TDN ad apporto proteico ridotto (<0.6 g/kg/die con supplementi di aminoacidi e chetoanaloghi) consente il controllo di numerosi fattori di rischio cardio-renale come proteinuria, ipertensione arteriosa (riduzione del volume extracellulare secondaria alla riduzione dell'introito di sale), dislipidemia (riduzione di colesterolo e trigliceridi nonché della lipoproteina A-I e del rapporto Apo-AI:Apo-B, iperparatiroidismo. In soggetti accuratamente selezionati o anziani in stadio CKD 5 è possibile procrastinare l'inizio della dialisi con una TDN ad apporto proteico ridottissimo (0.3 grammi/kg peso/die) supplementata con aminoacidi essenziali e chetoanaloghi, senza aumento del rischio di malnutrizione e della mortalità. Il razionale principale dell'impiego della TDN nella malattia renale cronica è la prevenzione e/o il controllo delle alterazioni metaboliche e delle complicanze cliniche, in aggiunta o indipendentemente dall'effetto della "dieta ipoproteica" sulla velocità di filtrazione glomerulare o sulla morte renale.

Sebbene una TDN a tenore proteico ridotto abbia un'efficacia limitata nel rallentamento della progressione dell'IRC così come valutabile dalla velocità di filtrazione glomerulare, è ben evidente la rilevanza individuale e sociale della dimostrata efficacia nella riduzione della morte renale. In assenza di prove definitive di efficacia, una TDN dovrebbe essere iniziata per lo meno in presenza delle alterazioni metaboliche dell'IRC e senz'altro a valori di filtrato < 45 mL/min/m<sup>2</sup>.

La dieta standard della popolazione italiana comporta l'introduzione di una quantità di fosfati ben superiore a quella consigliata in corso di IRC (1400 vs. 800 mg/die). L'uso comunissimo di additivi determi-

na inoltre un ulteriore incremento di 200-500 mg/die dell'introito di fosforo. La iperfosforemia è un predittore di mortalità nella popolazione generale ed ancora di più nella popolazione con IRC, dove solo per tempi limitati il controllo ormonale (PTH e FGF23) può controllare adeguatamente la fosforemia. L'attivazione di tale controllo è ben evidente dagli alti livelli di PTH che si riscontrano fin dalle fasi precoci della malattia renale cronica.

Un ulteriore motivo a supporto della riduzione del fosforo attraverso la TDN è l'evidenza che il fosfato potrebbe essere un fattore di rischio indipendente per la progressione del danno renale nei pazienti proteiurici e un fattore di attenuazione dell'effetto renoprotettivo degli ACEi. È solo qui il caso di ricordare come una quota obbligatoria di fosforo venga introdotta con le proteine in misura di 13 mg ogni grammo di proteine. L'uso di chelanti del fosforo, sebbene indicato in alcune condizioni e impiegato, per norma italiana, al superamento di valori predeterminati di fosfatemia, non risolve adeguatamente il problema in ragione di un effetto chelante quantificabile in 300-400 mg di fosforo/die.

La TDN non dovrebbe mirare soltanto a ridurre il carico alimentare di proteine fosfati ma considerare anche l'introito di sodio e la possibilità di controllo della dislipidemia. Questi aspetti saranno trattati in un apposito update per la pratica clinica ma si deve sin d'ora sottolineare la riduzione del tenore di proteine e fosfati della dieta ottiene di regola anche una riduzione dell'introito di sodio.

Le Linee Guida ISS-NICE osservano che: "Laddove sia indicato un intervento dietetico per rallentare la progressione della malattia renale cronica, un professionista adeguatamente formato dovrebbe esplicitare i rischi e i benefici di una riduzione di proteine nella dieta, con particolare riguardo al rallentamento della progressione della malattia rispetto a una malnutrizione proteico-calorica". Tale "professionista adeguatamente formato" può essere o il nefrologo con competenze specifiche o il dietista con competenze di dietetica nefrologica. L'Associazione Nazionale Dietisti Italiani ha redatto una Posizione che definisce le competenze richieste per il dietista esperto nel trattamento nutrizionale della malattie renali. Il dietista deve dapprima stabilire le abitudini alimentari del paziente stimandone gli introiti e le abitudini alimentari per poi arrivare ad "educare" il paziente alle prescrizioni dietetiche, preparando il piano alimentare e adattandolo per quanto possibile ai gusti e alle esigenze di lavoro e alla vita di relazione del paziente. I modelli di gestione di qualità dell'IRC comprendono anche un ruolo attivo dell'infermiere e dello psicologo.

Come ben evidenziano le linee guida ISS-NICE, l'implementazione della TDN è spesso ostacolata dal timore della malnutrizione. Indubbiamente, per ottenere i massimi benefici con il minimo rischio, la TDN richiede un dietista renale e un buon livello motivazionale sia del paziente sia del nefrologo. Le barriere al trattamento possono essere controllate attraverso l'intervento di un dietista con adeguate competenze psico-sociali e di counselling. Il dietista può infatti venire incontro alle esigenze del paziente personalizzando la TDN in base ai gusti e alla situazione socio-sanitaria del paziente.

L'efficacia della terapia nutrizionale in corso di IRC, così come delle terapia farmacologica, dipende dalla compliance dei pazienti. L'assenza di compliance, o meglio la non aderenza, alla dieta può avere numerose ragioni ma qui ci preme sottolineare l'importanza di un'adeguata comunicazione nefrologo-paziente ai fini dell'efficacia della TDN. In particolare, occorre tenere conto del fatto il paziente non è un generico ricettore di cure e di informazioni ma un individuo con le proprie complessità e la propria concezione di salute e malattia.

È indispensabile che il medico interagisca empaticamente con il paziente; in questo modo si stimola sia l'adesione alla terapia sia le capacità di autogestione del paziente. Oltre ai fattori sopra elencati, il supporto socio-organizzativo ha un'importanza primaria. Tale supporto consiste innanzitutto nella disponibilità di un dietista renale, in grado di ridurre il rischio di malnutrizione in corso di TDN anche negli stadi avanzati della IRC, ma anche in una serie di supporti che possono andare da appositi programmi di formazione da rivolgere agli infermieri di ambulatorio, da apposito materiale educativo, programmi computerizzati e supporto online da utilizzare nel caso la presenza di personale adeguatamente formato non sia disponibile.

È necessario inoltre che si mettano in campo altri sistemi di comunicazione in aggiunta e a complemento al colloquio diretto col paziente in modo da rinforzare e completare l'informazione socio-sanitaria. In particolare, è necessario mettersi in gioco e competere con l'informazione che è possibile trovare nel web fornendo punti di vista validi ed attendibili. Inoltre, occorre accertarsi che il paziente capisca quello che stiamo dicendo poiché vi è crescente evidenza del fatto che la maggior parte dei pazienti esce dalla visita senza aver capito quello che è stato loro comunicato. Quindi è importante che il medico sia affiancato da figure professionali in grado di trasmettere messaggi esatti, comprensibili con strumenti adeguati e che si controlli periodicamente la reale comprensione di quanto illustrato.

## L'INFIAMMAZIONE COME TARGET TERAPEUTICO NUTRIZIONALE E FARMACOLOGICO NELLA INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

G. Guarnieri

Clinica Medica, Università di Trieste

L'insufficienza renale cronica è spesso caratterizzata da perdita di tessuto muscolare scheletrico e di massa grassa. Questa alterazione è stata definita "protein-energy wasting" ed è in parte responsabile dell'aumentata morbilità e mortalità di questi pazienti, soprattutto per eventi cardiovascolari.

Nonostante le numerose ricerche su questo tema, non si è assistito ad un miglioramento sostanziale delle alterazioni metabolico-nutrizionali presenti nell'insufficienza renale cronica (chronic kidney disease, CKD), anche perché la patogenesi è complessa e multifattoriale.

Un ruolo sempre maggiore stanno assumendo l'infiammazione, lo stress ossidativo e la resistenza all'insulina.

In questi pazienti è presente uno stato infiammatorio sistemico cronico, con aumento delle citochine pro-infiammatorie e calo di quelle anti-infiammatorie, quale conseguenza di tossine uremiche, del trattamento dialitico e di infezioni ricorrenti. Ne conseguono, a livello muscolare scheletrico, un aumento del catabolismo proteico e una riduzione delle sintesi proteiche.

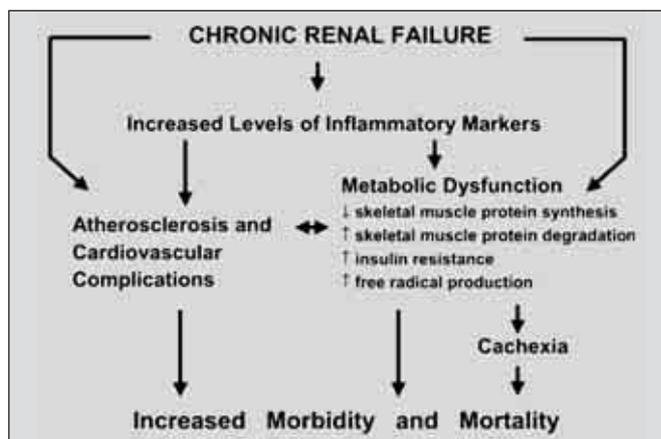
Nel paziente con CKD è anche presente uno stress ossidativo, che può dipendere anche da fattori genetici e che a sua volta amplifica lo stato infiammatorio. Inoltre studi recenti hanno indicato che le citochine pro-infiammatorie e lo stress ossidativo possono inibire l'attività degli enzimi mitocondriali muscolari. Questo effetto attiva un ulteriore meccanismo di catabolismo proteico in quanto si riduce la disponibilità di energia.

Sia l'infiammazione, sia lo stress ossidativo sono cause di resistenza del muscolo-scheletrico all'insulina, che a sua volta induce catabolismo proteico muscolare e disfunzione mitocondriale.

Accanto all'esercizio fisico, numerosi farmaci sono stati proposti per modulare lo stato infiammatorio di questi pazienti: statine, ACE inibitori, beta-bloccanti, pentossifillina, talidomide, omega-3, L-arginina, L-glicina, carnitina, ecc.

Tuttavia ulteriori indagini fisiopatologiche e sperimentazioni farmacologiche sono necessarie per modulare in modo clinicamente efficace lo stato infiammatorio cronico dei pazienti con CKD.

- Gianfranco Guarnieri, Gabriele Grassi, Rocco Barazzoni, Michela Zanetti and Gianni Biolo  
*The Impact of Inflammation on Metabolic Regulation in Chronic Kidney Disease: A Review*  
*J Ren Nutr*, Vol 15 (1), 21-124, 2005
- Rocco Barazzoni, Gianni Biolo, Michela Zanetti, Annamaria Bernardi, Gianfranco Guarnieri  
*Inflammation and adipose tissue in uremia.*  
*J Ren Nutr* 16 (3), 204-207, 2006
- Michela Zanetti, Rocco Barazzoni, Gianfranco Guarnieri  
*Inflammation and insulin resistance in uremia.*  
*J Ren Nutr* 18 (1), 70-75, 2008
- Michela Zanetti, Rocco Barazzoni, Gianluca Gortan Cappellari, Ismet Burekovic, Alessandra Bosutti, Alessia Stocca, Francesco Bianco, Marco Ianche, Giovanni Panzetta and Gianfranco Guarnieri  
*Hemodialysis Induces p66shc Gene Expression in Nondiabetic Humans: Correlations with Oxidative Stress and Systemic Inflammation*  
*J Ren Nutr*, Vol 21 (5), 2011: 401-409
- Barazzoni R, Semolic A, Cattin MR, Zanetti M, Guarnieri G.  
*Acylation Ghrelin Limits Fat Accumulation and Improves Redox State and Inflammation Markers in the Liver of High-Fat-Fed Rats.*  
*Obesity (Silver Spring)*, 2013, 21(4):718-22
- THE KIDNEY - Roberta Situlin, Gianfranco Guarnieri  
*In: Clinical Nutrition, Nutrition Society Textbook Series, edited by MJ Gibney et al, Blackwell Publishing, Oxford, 2013*
- L. Cardozo et al  
*Nutritional strategies to modulate inflammation and oxidative stress pathways via activation of the master antioxidant switch Nrf2*  
*Biochimie* 95, 1525-1533, 2013
- Peter Stenvinkel  
*What Can be Done to Limit Protein Energy Wasting and Its Consequences in Dialysis Patients? Can Treating Persistent Inflammation Limit Protein Energy Wasting?*  
*Seminars in Dialysis*, 26 (1), 16-39, 2013



# IMMUNONUTRIZIONE E INFIAMMAZIONE NEL PAZIENTE CHIRURGICO

L. Caregaro, M. Nardi

Unità Operativa Complessa di Dietetica e Nutrizione Clinica, Università degli Studi di Padova

## Introduzione

Il trauma chirurgico induce una risposta dell'organismo simile a quella osservata in altre situazioni di stress. Tale risposta, finalizzata a favorire la guarigione, è proporzionale alla gravità del trauma. Di solito è transitoria, ma nei traumi maggiori può persistere per giorni o settimane con implicazioni negative sullo stato nutrizionale e immunitario, sulle complicanze e sulla mortalità.

Se il paziente arriva all'intervento già malnutrito, le conseguenze negative della risposta metabolica al trauma amplificano gli effetti della malnutrizione sull'outcome chirurgico. È noto che la malnutrizione rallenta la ripresa postoperatoria, aumenta il rischio di complicanze, la durata di degenza e la mortalità (Norman K, 2008). L'immunonutrizione rappresenta, quindi, una strategia aggiuntiva nel percorso nutrizionale del paziente chirurgico, che inizia nel preoperatorio e prosegue nel postoperatorio e dopo la dimissione (Figura 1).

Il razionale dell'immunonutrizione in chirurgia è ridurre le complicanze postoperatorie e favorire la guarigione delle ferite contrastando la risposta dell'organismo al trauma.

## La risposta neuroendocrina dell'organismo al trauma

La risposta dell'organismo allo stress e al trauma è innescata dall'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisurrene e del sistema adrenergico. Tale attivazione induce, attraverso una complessa cascata di eventi, un pattern metabolico di tipo catabolico (aumentati livelli di cortisolo, catecolamine, glucagone, insulinoresistenza e resistenza al GH), uno stato infiammatorio e alterazioni del sistema immunitario.

Lo shift metabolico verso il catabolismo ha lo scopo di fornire substrati per le funzioni vitali e la riparazione delle ferite, sottraendoli a vie metaboliche non essenziali. L'attivazione della gluconeogenesi e della glicogenolisi epatica assicura glucosio ai tessuti in riparazione e agli organi glucosio-dipendenti; la proteolisi muscolare fornisce aminoacidi per la sintesi di proteine di fase acuta, per il sistema immunitario e

per la riparazione dei tessuti danneggiati; la lipolisi libera acidi grassi per la produzione di energia, e glicerolo per la gluconeogenesi.

Tale pattern metabolico si esaurisce nelle prime 24-48 ore dopo interventi chirurgici non complicati, mentre perdura più a lungo nel caso di traumi maggiori o complicanze (Hammarqvist F, 2009). A livello molecolare, i principali mediatori delle alterazioni metaboliche sono le citochine infiammatorie, i radicali dell'ossigeno e altri mediatori locali dell'infiammazione.

Le alterazioni immunitarie riguardano sia la risposta innata che adattativa. In seguito a un trauma chirurgico, a un danno tissutale o a un'infezione batterica, le cellule endoteliali ed epiteliali, i neutrofili, i macrofagi e i linfociti producono potenti citochine pro-infiammatorie (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) che a loro volta stimolano la produzione di radicali dell'ossigeno e di enzimi (Kimura F, 2010).

La risposta del sistema immunitario al trauma chirurgico, non ancora chiaramente definita nei suoi complessi meccanismi fisiopatologici, è caratterizzata da una depressione dell'immunità cellulare (Marik PE, 2012). Nelle prime ore dopo un trauma si osserva uno squilibrio del rapporto Th1/Th2 a favore di Th2. L'aumento delle risposte Th2 e la consensuale depressione delle risposte Th1 sono influenzati dal milieu citochinico locale, che regola la differenziazione delle cellule progenitrici (Th0) in Th1 o Th2. Dopo un trauma maggiore aumentano i livelli di alcune citochine (IL-4, IL-10) che promuovono la differenziazione in Th2 mentre si riducono i livelli di IL-12, citochina che favorisce la differenziazione in Th1. Oltre alle citochine e allo squilibrio Th1/Th2 a favore di Th2, altri fattori sono stati chiamati in causa per spiegare la depressione dell'immunità cellulare dopo un trauma: eccessivo reclutamento e disfunzione dei granulociti neutrofili, alterazioni dei macrofagi, apoptosi linfocitaria e attivazione di cellule Tregs, potenti soppressori dell'immunità sia innata che adattativa (Kimura F, 2010).

Nelle prime ore dopo un trauma chirurgico è rilevabile anche l'espansione di una popolazione di cellule mieloidi immature che esprimono arginasi-1 (Chiarla C, 2006; Ochoa GB, 2001). L'arginasi-1 metabolizza

za l'arginina in urea e ornitina, e la deplezione di arginina che ne consegue rappresenta un ulteriore fattore di compromissione della funzione linfocitaria.

### **Immunonutrizione in chirurgia**

I principali immunonutrienti utilizzati nel paziente chirurgico, singolarmente o in associazione, sono: arginina, glutammina e acidi grassi  $\omega$ -3.

#### *Arginina*

L'arginina, aminoacido non essenziale, stimola la secrezione di ormoni anabolici e fattori di crescita (somatotropina, insulina e insulin-like growth factor 1). Regola la funzione dei T linfociti e favorisce la guarigione delle ferite. L'ornitina, metabolita dell'arginina nel ciclo dell'urea è il precursore della prolina, principale substrato nella sintesi del collagene, e di altre amine che regolano la proliferazione cellulare. L'arginina è anche precursore del nitrossido, che ha effetti citoprotettivi, antibatterici e di regolazione della microcircolazione.

La deplezione di arginina che si osserva nel postoperatorio è considerata - per i suoi effetti sulla funzione linfocitaria - uno dei fattori responsabili dell'immunodepressione.

#### *Glutammina*

La glutammina è l'aminoacido più rappresentato nell'organismo; in un soggetto adulto la produzione endogena, prevalentemente muscolare, è di circa 50-80 g/die. Come precursore del glutatione aumenta le difese antiossidanti. Mantiene l'integrità della barriera intestinale ed è il principale substrato utilizzato dalle cellule a rapido turnover (cellule enteriche e linfociti, in particolare). Aumenta l'espressione di specifiche proteine ("heat shock proteins") che esercitano un effetto citoprotettivo in situazioni di stress/trauma. È precursore dei nucleotidi, migliora la ritenzione di azoto, il metabolismo glucidico e la funzione linfocitaria.

La glutammina è considerata un aminoacido "condizionatamente essenziale" in quanto - pur non essendo essenziale - diventa tale in situazioni di stress metabolico, quali la sepsi o il trauma grave. In tali condizioni aumentano le richieste di glutammina da parte delle cellule del sistema immunitario, dell'apparato gastroenterico, del midollo, dei fibroblasti e più in generale di tutte le cellule a rapido turnover e metabolismo. All'aumentato fabbisogno si associa una riduzione della capacità da parte dell'organismo di sintetizzare glutammina da altri aminoacidi. Ne consegue una deplezione di glutammina sia a livello plasmatico che tissutale.

#### *Acidi grassi $\omega$ -3*

Gli acidi grassi  $\omega$ -3 hanno proprietà anti-infiammatorie e immunomodulanti. Favoriscono la sintesi di eicosanoidi ad azione anti-infiammatoria (prostaglandine e leucotrieni). Incorporati nei fosfolipidi delle membrane cellulari, determinano modificazioni della fluidità di membrana che influenzano l'attività di recettori ed enzimi. Hanno effetti immunomodulanti mediati dall'aumento del rapporto tra acido eicosapentaenoico e acido arachidonico nelle membrane delle cellule immunocompetenti. A livello molecolare, agiscono come trasduttori di segnale. Recentemente è stata individuata una nuova classe di mediatori lipidici derivati dagli acidi grassi  $\omega$ -3 definiti "pro-resolving mediators" cioè mediatori coinvolti nella risoluzione dell'infiammazione. Includono "resolvins", "protectins" e "maresins", derivati lipidici che agiscono come segnali di stop all'infiammazione (Lee HN 2012, Lee CH 2012).

### **Gli studi clinici**

La maggior parte degli studi clinici sull'immunonutrizione in ambito chirurgico ha utilizzato un'associazione di arginina con altri immunonutrienti (acidi grassi  $\omega$ -3 e/o glutammina o antiossidanti). Gli unici immunonutrienti valutati singolarmente sono la glutammina e gli acidi grassi  $\omega$ -3.

#### *Arginina associata ad altri immunonutrienti*

Quasi tutti gli studi che hanno utilizzato formule contenenti arginina sono stati condotti in pazienti sottoposti a chirurgia oncologica elettiva del tratto gastroenterico.

Nonostante alcuni risultati controversi, la maggior parte dei trials clinici controllati e otto metanalisi hanno dimostrato che la somministrazione postoperatoria o perioperatoria (prima e dopo l'intervento) di formule contenenti arginina e acidi grassi  $\omega$ -3 riduce le infezioni postoperatorie e la durata di degenza.

Una metanalisi pubblicata nel 2012, che ha incluso 2.331 pazienti operati per tumori gastroenterici, ha confermato l'efficacia dell'immunonutrizione con arginina e  $\omega$ -3 nel ridurre le infezioni postoperatorie e la durata di degenza (Zhang Y, 2012).

Una metanalisi ancora più recente ha focalizzato l'attenzione sul timing dell'immunonutrizione con formule contenenti arginina in chirurgia oncologica elettiva. La riduzione delle complicanze infettive e della durata di degenza non è risultata statisticamente significativa nel gruppo di studi che ha utilizzato l'immunonutrizione solo nel preoperatorio (con sup-

plementazione orale), mentre sono stati confermati gli effetti favorevoli dell'immunonutrizione nel postoperatorio e nel perioperatorio (sia prima che dopo l'intervento) (Osland E, 2013).

Nei pazienti trattati con formule contenenti arginina, è stato rilevato un miglioramento dell'immunità cellulare (Daly JM, 1992; Wu GH, 2001), una riduzione di alcuni indici di infiammazione (Tepaske R, 2001) e una miglior produzione locale di idrossiprolina (Farreras N, 2005).

Nonostante il maggior costo delle formule con immunonutrienti rispetto alle formule standard, in alcuni studi di farmaco economia è stato documentato un risparmio dei costi di ospedalizzazione legato alla riduzione delle complicanze e della durata di degenza (Gianotti L, 2000; Braga M, 2005; Mauskopf JA 2012).

Le linee-guida della European Society for Nutrition and Metabolism (ESPEN) (Weimann A, 2006) raccomandano l'utilizzo di formule contenenti arginina e  $\omega$ -3 nei pazienti candidati a interventi di chirurgia oncologica maggiore (tumori del distretto capo-collo e del tratto gastroenterico) (raccomandazione di grado A). Per quanto riguarda il timing, il suggerimento è di iniziare 5-7 giorni prima dell'intervento (750 ml/die per os o in nutrizione enterale), proseguendo per altri 5-7 giorni nel postoperatorio (raccomandazione di grado C).

L'utilizzo di formule contenenti arginina è controindicato nei pazienti con sepsi grave (Weimann A, 2006) (Linee-guida ESPEN). Alcuni studi su limitate casistiche di pazienti settici hanno mostrato un aumento della mortalità nel gruppo trattato con formule a base di arginina. È stato ipotizzato che l'aumentata produzione di nitrossido indotta dall'arginina possa aggravare l'instabilità emodinamica caratteristica del paziente settico.

Per i pazienti in terapia intensiva, le linee guida ESPEN raccomandano l'utilizzo delle formule per nutrizione enterale contenenti arginina e acidi grassi  $\omega$ -3 solo nel trauma (raccomandazione di grado A) e nella sepsi moderata (raccomandazione di grado B) (Kreymann KG, 2006).

#### *Acidi grassi $\omega$ -3*

Sono pochi gli studi che hanno valutato l'efficacia clinica della supplementazione enterale con soli acidi grassi  $\omega$ -3. Si tratta di limitate casistiche di pazienti oncologici chirurgici che non hanno portato a risultati concordi (Van der Meij BS, 2010).

Per quanto riguarda la somministrazione parenterale di emulsioni lipidiche contenenti acidi grassi  $\omega$ -3, alcuni studi condotti in pazienti sottoposti a interven-

ti di chirurgia maggiore o in pazienti chirurgici ricoverati in terapia intensiva hanno rilevato effetti favorevoli sulla durata di degenza, sulle complicanze e sullo stato immunitario e infiammatorio (Grimm H, 2006; Liang B, 2008; Mayer K, 2008; Wei C, 2010). Le linee-guida ESPEN 2009 suggeriscono l'utilizzo di emulsioni lipidiche addizionate con olio di pesce nei pazienti chirurgici (raccomandazione di grado C) (Braga M, 2009). Per il paziente chirurgico critico la raccomandazione è di grado B (Singer P, 2009).

#### *Glutamina*

Mentre vi è una consolidata evidenza sull'efficacia della glutamina per via parenterale nel paziente critico, la sua efficacia in chirurgia elettiva non è chiaramente dimostrata e richiede ulteriori conferme (Vanek VW, 2011).

Tre metanalisi, che hanno incluso diversi studi condotti in pazienti critici, sia medici che chirurgici, hanno documentato una significativa riduzione delle infezioni e della durata di degenza e un trend alla riduzione della mortalità (Novak F, 2002; Avenell A, 2006; Canadian Critical Care Nutrition Clinical Guidelines 2009). Sulla base di tali evidenze, le linee-guida ESPEN raccomandano la somministrazione di glutamina dipeptide per via parenterale nei pazienti critici (0.3-0.6 g/kg/die di glutamina dipeptide, equivalente a 0.2-0.4 g/kg/die di glutamina libera) (raccomandazione di grado A) (Singer P, 2009). Le linee-guida dell'American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) e dell'American Society of Critical Care Medicine (ASCCM) del 2009 riportano la stessa raccomandazione, ma di grado C (McClave SA, 2009).

Una più recente position paper ASPEN ha ribadito l'importanza della somministrazione parenterale di glutamina nei pazienti critici, auspicando altresì ulteriori trials clinici che valutino l'efficacia della glutamina in chirurgia elettiva e in altre condizioni cliniche per le quali non ci sono ancora evidenze (Vanek VW, 2011).

Per quanto riguarda, infatti, l'efficacia della somministrazione parenterale di glutamina in chirurgia elettiva, i risultati degli studi finora disponibili, seppur promettenti, non possono considerarsi definitivi (Novak F, 2002; Jiang ZM, 2004; Zheng YM 2006; Wang Y 2010). Diversi trials clinici e quattro metanalisi (Novak F, 2002; Jiang ZM, 2004; Zheng YM 2006; Wang Y 2010) hanno dimostrato una riduzione delle complicanze infettive e della durata di degenza nei pazienti chirurgici trattati con glutamina per via parenterale. Tuttavia, alcuni degli studi inclusi nelle metanalisi non hanno un adeguato potere statistico

per la scarsa numerosità del campione, in altri la glutammina è stata utilizzata in soggetti non malnutriti, che probabilmente non ne avevano bisogno. Un recente trial italiano multicentrico che ha incluso 428 candidati a chirurgia addominale maggiore in elezione ha confermato che la somministrazione parenterale di glutammina non ha effetti sull'outcome nei pazienti non malnutriti (Gianotti L, 2009). È stato ipotizzato che la glutammina sia efficace solo in alcuni sottogruppi di pazienti chirurgici, in particolare in quelli con caratteristiche che li avvicinano ai pazienti di area critica per gravi complicanze e/o importante stato infiammatorio (Vanek VW, 2011).

Anche in nutrizione enterale, la glutammina è risultata efficace solo in pazienti di area critica. Le linee guida europee (ESPEN 2006) raccomandano l'utilizzo di formule addizionate con glutammina nei pazienti con trauma o ustioni (raccomandazione di grado A) (Kreymann KG, 2006) mentre le linee guida americane (SCCM/ASPEN) le raccomandano nei pazienti critici in generale, sia di area medica che chirurgica (raccomandazione di grado B) (McClave SA, 2009).

## Conclusioni

Nel paziente chirurgico la somministrazione di immunonutrienti ha lo scopo di contrastare gli effetti negativi - sullo stato nutrizionale e sul sistema immunitario - della risposta metabolica al trauma.

In chirurgia oncologica elettiva, la somministrazione postoperatoria o perioperatoria di formule contenenti arginina e acidi grassi  $\omega$ -3 riduce le complicanze e la durata di degenza. Il loro utilizzo è raccomandato nei pazienti candidati a interventi di chirurgia oncologica maggiore del tratto gastroenterico e del distretto capocollo.

Nei pazienti chirurgici in nutrizione parenterale, soprattutto se di area critica, la somministrazione di emulsioni lipidiche addizionate con olio di pesce può ridurre le complicanze e la durata di degenza.

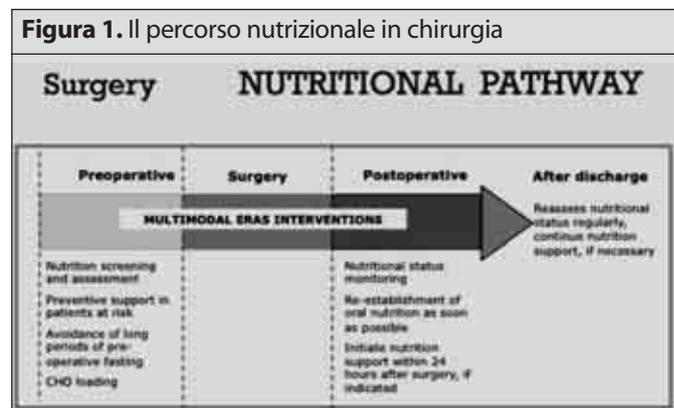
Mentre è documentata l'efficacia della glutammina nel paziente critico (sia in somministrazione parenterale che enterale), non ci sono sufficienti evidenze per raccomandarne l'utilizzo in chirurgia elettiva.

## Bibliografia

- Avenell A. *Glutamine in critical care: current evidence from systematic review*. Proc Nutr Soc 2006; 65: 236-41.
- Braga M, Gianotti L. *Preoperative immunonutrition: Cost-Benefit Analysis*. J Parent Ent Nutr 2005; 29: S57-S61.
- Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, Fearon K, Weimann A, Bozzetti F. *ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Surgery*. Clin Nutr 2009; 28: 378-86.
- *Canadian Critical Care Nutrition Clinical Guidelines. Composition of parenteral nutrition: glutamin supplementation*. Critical Care Nutrition Web site. [www.criticalcarenutrition.com/docs/cpg/9.4pnglu\\_FINAL.pdf](http://www.criticalcarenutrition.com/docs/cpg/9.4pnglu_FINAL.pdf). Published January 31 2009.
- Chiarla C, Giovannini I, Siegel JH. *Plasma arginine correlations in trauma and sepsis*. Aminoacids 2006; 30: 81-6.
- Daly JM, Lieberman MD, Goldfine J, Shou J, Weintraub F, Rosato EF, Lavin P. *Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA, and omega-3 fatty acids in patients after operation: immunologic, metabolic, and clinical outcome*. Surgery 1992; 112: 56-7.
- Farreras N, Artigas V, Cardona D, Rius X, Trias M, Gonzales JA. *Effect of early postoperative immunonutrition on wound healing in patients undergoing surgery for gastric cancer*. Clin Nutr 2005; 24: 55-65.
- Gianotti L, Braga M, Frei A, Greiner R, Di Carlo V. *Health care resources consumed to treat postoperative infections: cost saving by perioperative immunonutrition*. Shock 2000; 14: 325-30.
- Gianotti L, Braga M, Biffi R, Bozzetti F, Mariani L for the GlutamItaly Research Group of the Italian Society of Parenteral and Enteral Nutrition. *Perioperative intravenous glutamine supplementation in major abdominal surgery: a randomized multicentre trial*. Ann Surg 2009; 250: 684-90.
- Grimm H, Mertes N, Goeters C, Schlotzer E, Mayer K, Grimminger F, Furst P. *Improved fatty acid and leukotriene pattern with a novel lipid emulsion in surgical patients*. Eur J Nutr 2006; 45: 55-60.
- Hammarqvist F, Wernerman J, Allison S. *Basic in clinical nutrition: injury and sepsis - the neuroendocrine response*. e-ESPEN 2009; 4: e-4-e6.
- Kimura F, Shimizu H, Yoshidome H, Ohtsuka M, Miyazaki M. *Immunosuppression following surgical and traumatic injury*. Surg Today 2010; 40: 793-808.
- Kreymann KG, Berger MM, Deutz NEP, Hiesmayr M, Jolliet P, Kazandjiev G, Nitenberg G, van den Berghe G, Wernerman J, DGEM: Ebner C, Hartl W, Heymann C, Spies C. *ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care*. Clin Nutr 2006; 25: 210-23.
- Jiang ZM, Jiang H, Furst P. *The impact of glutamine dipeptides on outcome of surgical patients: systematic review of randomized controlled trials from Europe and Asia*. Clin Nutr Suppl 2004; 1: 17-23.
- Lee CH. *Resolvis as new fascinating drug candidates for inflammatory diseases*. Arch Pharmacol Res 2012; 35: 3-7.
- Lee HN, Surh YJ. *Therapeutic potential of resolvins in the prevention and treatment of inflammatory disorders*. Bioch Pharmacol 2012; 84: 1340-50.
- Liang B, Wang S, Ye YJ, Yang XD, Wang YL, Xie QW, Yin MJ. *Impact of postoperative omega-3 fatty acids supplemented parenteral nutrition on clinical outcomes and immunomodulations in colorectal cancer patients*. World J Gastroenterol 2008; 14: 2434-9.
- Marik PE, Flemmer M. *The immune response to surgery and trauma: implications for treatment*. J Trauma Acute Care Surg 2012; 73: 801-8.
- Mauskopf JA, Candrilli SD, Chevrou-Séverac H, Ochoa JB. *Immunonutrition for patients undergoing elective surgery for*

- gastrointestinal cancer: impact on hospital costs.* World J Surg Oncol 2012; 10: 136-42.
- Mayer k, Seeger W. *Fish oil in critical illness.* Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2008; 11: 19
  - McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, Ochoa JB, Napolitano L, Cresci G; A.S.P.E.N. Board of Directors; American College of Critical Care Medicine; Society of Critical Care Medicine. *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 Enteral and Parenteral Nutrition (ASPEN). J Parenter Enteral Nutr 2009; 33: 277-316.
  - Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M. *Prognostic impact of disease-related malnutrition.* Clin Nutr 2008; 27: 5-15.
  - Novak F, Heyland DK, Avenell A, Drover JW, Su X. *Glutamin supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence.* Crit Care Med 2002; 30: 2022-9
  - Ochoa JB, Bernard AC, O'Brien WE, Griffen MM, Maley ME, RocKich AK, Tsuei BJ, Boulanger BR, Kearney PA, Morris Jr SM. *Arginase 1 expression and activity in human mononuclear cells after injury.* Ann Surg 2001; 33: 393-9.
  - Osland E, Hossain B, Khan S, Memon MA. *Effect of timing pharmacutrition (immunonutrition) administration on outcomes of elective surgery for gastrointestinal malignancies: a systematic review and meta-analysis.* JPEN 2013. DOI: 10.1177/0148607112474825.
  - Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, Griffiths R, Kreyman G, Leverve X, Pichard C. *ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Intensive care.* Clin Nutr 2009; 28: 387-400.
  - Tepaske R, Velthuis H, Oudemans-van Straaten HM, Heistekamp SH, van Deventer SJ, Ince C, Eysman L, Kesecioglu J. *Effect of preoperative oral immune-enhancing nutritional supplement on patients at high risk of infection after cardiac surgery: a randomized placebo-controlled trial.* Lancet 2001; 358: 696-701.
  - Van der Meij BS, van Bokhorst-de van der Schueren MA, Langius JA, Brouwer IA, van Leeuwen PA. *n-3 PUFAs in cancer, surgery, and critical care: a systematic review on clinical effects, incorporation, and washout of oral or enteral compared with parenteral supplementation.* Am J Clin Nutr. 2011; 94:1248-65.
  - Vanek VW, Matarese LE, Robinson M, Sacks GS, Young LS, Kochevar M. *A.S.P.E.N. Position Paper: Parenteral Nutrition Glutamine Supplementation.* Nutr Clin Pract 2011; 26: 479-94.
  - Wang Y, Jiang ZM, Nolan MT, Jiang H, Han HR, Yu K, Li HL, Jie B, Liang XK. *The impact of glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition on outcomes of surgical patients: a meta-analysis of randomized clinical trials.* J Parenter Enteral Nutr. 2010; 34: 521-9.
  - Wei C, Hua J, Bin C, Klassen K. *Impact of lipid emulsion containing fish oil on outcomes of surgical patients: systematic review of randomized controlled trials from Europe and Asia.* Nutrition 2010; 26: 474-81.
  - Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P. *ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation.* Clin Nutr 2006; 25: 224-44.
  - WU GH, Zhang YW, Wu ZH. *Modulation of postoperative immune and inflammatory response by immune-enhancing enteral diet in gastrointestinal cancer patients.* World J Gastroenterol 2001; 7: 357-62.
  - Zhang Y, Gu Y, Guo T, Li Y, Cai H. *Perioperative immunonutrition for gastrointestinal cancer: a systematic review of randomized controlled trials.* Surg Oncolol 2012; 21: 87-95
  - Zheng YM, Li F, Zhang MM, Wu XT. *Glutamine dipeptide for parenteral nutrition in abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials.* World J Gastroenterol 2006; 14: 7537-41.

**Figura 1.** Il percorso nutrizionale in chirurgia





A.I.Nu.C.  
Accademia Internazionale di Nutrizione Clinica

A.I.Nu.C.



PROVIDER PROVVISORIO ECM N. 254

**Programmi scientifici e Moduli di formazione disponibili sul sito [www.ainuc.it](http://www.ainuc.it)**

I corsi verranno attivati con un minimo di 25 partecipanti

### **Corso di Formazione in "NUTRIZIONE CLINICA"**

Anno Accademico 2013/2014

Corso ECM riservato a medici, biologi, farmacisti, dietisti e psicologi  
n. 50 crediti per il 1° modulo (anno 2013); n. 50 crediti per il 2° modulo (anno 2014)

**IN RESIDENZIALE CO LA SEDE DI ROMA O IN VIDEOCONFERENZA**

**DURATA:** Il percorso formativo prevede n. 144 ore di formazione in presenza, n. 15 ore di formazione video sulla piattaforma FAD dell'A.I.Nu.C. e n. 2 due giornate di TIROCINIO AMBULATORIALE

**tema, piano di studi e modulo di iscrizione sul sito [www.ainuc.it](http://www.ainuc.it)**



### **Master Universitario di I livello in "NUTRIZIONE CLINICA" (60 CFU)**

In modalità telematica

Anno Accademico 2013/2014

L'Università degli Studi Unicusano attiva in convenzione con l'Università Popolare A.I.Nu.C. per l'Anno Accademico 2013-2014 il Master di I livello in "Nutrizione Clinica", afferente alla Facoltà di Scienze della Formazione di durata pari a 1500 ore di impegno complessivo con relativa acquisizione di 60 CFU (Crediti Formativi Universitari).

**Agli iscritti che avranno superato la prova finale verrà rilasciato il Diploma di Master di I livello in "NUTRIZIONE CLINICA". Il Master è diretto a medici, biologi, farmacisti, dietisti, psicologi, insegnanti di sostegno e a tutte quelle figure professionali che direttamente o indirettamente intervengono nell'ambito della nutrizione.**

**tema e domanda di ammissione sul sito [www.ainuc.it](http://www.ainuc.it)**

### **CORSI MONOTEMATICI RESIDENZIALI ACCREDITATI ECM**

Lo spettro dei disturbi correlati alle Reazioni Avverse agli Alimenti: non di solo pane e latte vive l'uomo

La Terapia Bionutrizionale (TBN) per il raggiungimento del benessere

Strategie nutrizionali nelle disfunzioni ormonali della donna

Perdere peso senza il calcolo delle calorie con la Dieta Metabolica

La Nutrizione Clinica e la professione del nutrizionista: metodologia, bioimpedenziometria, gestione del paziente. Corso interattivo con esercitazioni individuali e simulazioni in aula

Nutrizione in pediatria: dalla gravidanza all'età adolescenziale

Colori, sapori e amore della "buona cucina": come motivare i pazienti alla gestione di una corretta alimentazione

**Programmi scientifici e Moduli di formazione disponibili sul sito [www.ainuc.it](http://www.ainuc.it)**

### **CORSI FAD ACCREDITATI ECM**

Terapia Bionutrizionale (TBN) nell'equilibrio neuropsichico e del comportamento alimentare

Nutrizione in pediatria: dalla gravidanza all'età adolescenziale

Nutrizione, Floriterapia di Bach ed erboristeria salutare

Interpretazione delle analisi cliniche e consigli nutrizionali

Nutrigenetica: dall'interpretazione del DNA alla elaborazione della dieta nutrigenetica personalizzata

La massa corporea della donna: dalla maturazione puberale alla transizione menopausale

Corso di Formazione per consulente Igiene degli Alimenti e gestione del Sistema H.A.C.C.P.

Terapia Bionutrizionale (TBN) per i sistemi di depurazione organica (fegato, rene) e apparato gastroenterico

Il senso della danza ormonale nella complessità del femminile: il ruolo dell'alimentazione

Terapia Bionutrizionale nelle alterazioni del metabolismo glicidico e lipidico e Sindrome Metabolica

Reazione Avverse agli Alimenti e apparato gastrointestinale: funzione digestiva, funzione immunitaria, funzione neuroendocrina

**accesso alla piattaforma FAD A.I.Nu.C. [www.ecmainuc.it](http://www.ecmainuc.it) o dal sito [www.ainuc.it](http://www.ainuc.it)**

### **WEB TV CON DIRETTE E DIFFERITE DI CORSI E CONVEGNI VIDEO LIBRARY ON DEMAND**

Per accedere alla VIDEO LIBRARY entrare nel sito [www.ainuc.it](http://www.ainuc.it) e cliccare sulla WEB TV

**INFORMAZIONE:** SEGRETERIA A.I.Nu.C. – Dr. Ercole Lauletta, Dr.ssa Monica Grant, Dr.ssa Giovanna Barbato  
Tel. 06 44202694 / Fax 06 44265772 – cell. 335 6673137 - E.mail: [info@ainuc.it](mailto:info@ainuc.it)



**LEZIONI ON-LINE.**  
 Puoi seguirle comodamente  
 dal tuo PC o Tablet,  
 senza vincoli di luogo e orario!

# MASTER UNIVERSITARIO DI 1° LIVELLO IN SCIENZA DELL'ALIMENTAZIONE E DIETETICA APPLICATA

Direzione del Prof. Eugenio Del Toma

Il Master si svolge presso l'Università telematica UNITELMA-SAPIENZA e riconosce 60 Crediti Formativi Universitari. Gli iscritti sono esonerati dall'obbligo E.C.M. ai sensi della Circ. Min. Salute n. 448 del 5 marzo 2002 (G.U. n. 110 del 13 maggio 2002)

La qualità della alimentazione è alla base di uno sviluppo umano completo, fisico e mentale. La cattiva alimentazione può costituire fattore di rischio individuale e sociale particolarmente rilevante e causa di malattia e morte. Nei Paesi industrializzati emerge sempre più la necessità di assicurare una alimentazione di qualità sulla base di misure sanitarie, tecniche, giuridiche finalizzate a garantire la sicurezza alimentare.

**Il Master intende considerare tutti gli aspetti relativi alla nutrizione, all'alimentazione e alla dietetica per una formazione specialistica e completa dei partecipanti**

## PROGRAMMA

ALIMENTAZIONE E NUTRIZIONE UMANA (BIO/10)

STATO DI NUTRIZIONE (BIO/09)

ALIMENTAZIONE IN CONDIZIONI FISILOGICHE (BIO/10)

ALIMENTAZIONE IN CONDIZIONI FISILOGICHE PARTICOLARI (MED/49)

ADATTAMENTI NUTRIZIONALI NELL'ANZIANO MALNUTRITO (MED/09)

IGIENE DEGLI ALIMENTI E DELLA NUTRIZIONE (MED/42)

RISTORAZIONE DELLE COLLETTIVITÀ (MED/49)

ALIMENTAZIONE E SPORT (MED/09)

NUTRIZIONE CLINICA E DIETOTERAPIA (MED/13)  
 Obesità e Sindrome metabolica

CHIRURGIA BARIATRICA (MED/18)

NUTRIZIONE CLINICA E DIETOTERAPIA (MED/13)  
 Diabete

NUTRIZIONE CLINICA E DIETOTERAPIA (MED/14)  
 Malattie renali

NUTRIZIONE CLINICA E DIETOTERAPIA (MED/09)  
 Allergie ed intolleranze alimentari

NUTRIZIONE CLINICA E DIETOTERAPIA (MED/09)  
 Dislipidemie e Ipertensione arteriosa

NUTRIZIONE CLINICA E DIETOTERAPIA (MED/12) Malattie infiammatorie croniche intestinali e malattie del fegato e pancreas

NUTRIZIONE CLINICA E DIETOTERAPIA (M-PSI/08)  
 Disturbi del comportamento alimentare

NUTRIZIONE CLINICA E DIETOTERAPIA (MED/09) Tumori

NUTRIZIONE E ODONTO-STOMATOLOGIA (MED/28)

SICUREZZA E SOSTENIBILITÀ ALIMENTARE: STATO DELL'ARTE E TEMATICHE IN DIVENIRE: DISCUSSIONE (AGR/15)

ETICA DELLA COMUNICAZIONE E NAVIGAZIONE INTERNET PER I NUTRIZIONISTI (IUS/20)

PROJECT WORK



Iscrizioni presso:

[www.masteralimentazione.eu](http://www.masteralimentazione.eu)

E-mail: [masteralimentazione@clioedu.it](mailto:masteralimentazione@clioedu.it)

PEC: [clio@cert.clio.it](mailto:clio@cert.clio.it)

Tel. 0832.097.116 (ore 9.00-13.00)

Seguici su:



[masteralimentazione](https://www.facebook.com/masteralimentazione)



[@masteraliment](https://twitter.com/masteraliment)



# Lattosio, addio. Bentornato piacere!



Scopri di più su  
[www.philadelphia.it](http://www.philadelphia.it)  
[www.sottilette.it](http://www.sottilette.it)



# Intolleranza al Lattosio, scopri cos'è e come gestirla

## Che cos'è

L'intolleranza al lattosio è la condizione clinica conseguente alla mancata o limitata digestione del lattosio, lo zucchero contenuto nel latte. Il lattosio è un disaccaride, composto da una molecola di glucosio e da una di galattosio, che, per essere assorbito, deve essere scisso nei due zuccheri semplici a livello intestinale da un enzima specifico, la lattasi (una beta-galattosidasi).

Se la quantità di lattosio che viene a contatto con le cellule intestinali è in eccesso rispetto alle capacità funzionali della lattasi (a causa dei bassi livelli dell'enzima o degli elevati livelli di assunzione di lattosio), parte della quota non digerita passa nel colon, dove richiama per osmosi liquidi dall'esterno e dove viene fermentato dal microbiota.

## Sintomi dell'intolleranza al lattosio

L'aumento del volume dei fluidi intestinali e l'eccesso di prodotti della fermentazione del lattosio (acidi organici e anidride carbonica) sono alla base della sintomatologia tipica dell'intolleranza al lattosio, che comprende sensazione di pienezza, gonfiore e dolori intestinali, flatulenza, feci morbide o liquide e diarrea. La presenza dei sintomi cambia al variare dei tempi di svuotamento gastrico e di transito intestinale, a seconda dell'attività lattasica residua, ma dipende soprattutto dalla quantità e dalla tipologia degli alimenti consumati.

## Prevalenza

La mal digestione o intolleranza al lattosio tende ad aumentare con l'età, per una fisiologica riduzione dell'attività della lattasi. La forma più comune di intolleranza primaria al lattosio è però dovuta a bassi livelli congeniti della lattasi stessa. La prevalenza dell'intolleranza al lattosio è minima nei popoli del Nord Europa (5-15%) e massima in Asia (90-100%) (Tab.1). In Europa, in particolare, segue un chiaro trend crescente passando da nord a sud: anche in Italia la prevalenza è maggiore nelle aree meridionali ed in Sicilia, rispetto al nord del Paese.

## Diagnosi

La carenza di lattasi viene in genere diagnosticata sulla base del quadro clinico, e specie degli effetti di una dieta priva di lattosio. Il test diagnostico specifico è un breath test, un test cioè che misura il volume di idrogeno nell'espriato, prima e dopo l'assunzione di un carico di lattosio.

Tabella 1. Primary Lactase Deficiency in Different Adult Ethnic Groups

| Ethnic Group      | Prevalence of Lactase Deficiency, % |
|-------------------|-------------------------------------|
| Northern European | 5-15                                |
| Mediterranean     | 60-85                               |
| African black     | 85-100                              |
| American black    | 45-80                               |
| American white    | 10-25                               |
| Native American   | 50-95                               |
| Mexican American  | 40-75                               |
| Asian             | 90-100                              |

Source: From FJ Simons: Am J Dia Dis 23:963, 1978.

L'idrogeno generato a livello intestinale dalla fermentazione del lattosio non digerito da parte del microbiota passa infatti nel sangue e viene in parte eliminato attraverso i polmoni. L'aumento dell'idrogeno nell'espriato successivamente al consumo di lattosio documenta la carenza di lattasi e quindi l'intolleranza al lattosio.

## Terapia

L'esclusione del lattosio dalla dieta consente di controllare efficacemente i sintomi dell'intolleranza. Per chi ne soffre è necessario quindi evitare buona parte degli alimenti a base di latte e che contengano quantità significative di lattosio (Tab. 2). Sul piano nutrizionale, l'esclusione del latte e dei derivati dalla dieta comporta la perdita dei benefici associati al loro consumo, ed in particolare una riduzione dell'apporto di calcio, del quale il latte e i suoi derivati rappresentano la fonte principale.

Esistono però in commercio prodotti a base di latte pretrattato con lattasi, e nel quale il lattosio è quindi già idrolizzato, che sono perfettamente tollerati dai soggetti intolleranti al lattosio e che sono ricchi in calcio come gli alimenti originali.

Tabella 2. Tenore di lattosio in alcuni alimenti

da Banca Dati IEO 11092013

|   | lattosio (g/100g) |
|---|-------------------|
| LATTE VACCINO (intero, parzialmente scremato) | 5                 |
| LATTE DI CAPRA                                | 4,7               |
| RICOTTA DI PECORA                             | 4,2               |
| GRANA   | 3,7               |
| EMMENTHAL                                     | 3,6               |
| RICOTTA VACCINA                               | 3,5               |
| YOGURT DI LATTE INTERO                        | 2,6               |
| YOGURT DI LATTE SCREMATO                      | 2,4               |
| CACIOCAVALLO                                  | 2,3               |
| ROBIOLA                                       | 2,3               |
| YOGURT DI LATTE PARZIALMENTE SCREMATO         | 2,3               |
| PROVOLONE                                     | 2                 |
| CRESCENZA                                     | 1,9               |
| BURRATA                                       | 1,8               |
| GROVIERA                                      | 1,5               |
| FETA  | 1,4               |
| LATTERIA                                      | 1,4               |
| BURRO   | 1,1               |
| GORGONZOLA                                    | 1                 |
| SCAMORZA                                      | 1                 |
| TALEGGIO                                      | 0,9               |
| ASIAGO  | 0,8               |
| CACIOTTA AFFUMICATA                           | 0,8               |
| CACIOTTA TOSCANA                              | 0,8               |
| FONTINA                                       | 0,8               |
| MOZZARELLA DI VACCA                           | 0,7               |
| PROVOLA AFFUMICATA                            | 0,7               |
| CACIOTTINA FRESCA                             | 0,5               |
| CHEDDAR                                       | 0,5               |
| YOGURT GRECO                                  | 0,5               |
| MOZZARELLA DI BUFALA                          | 0,4               |
| MASCARPONE                                    | 0,3               |
| PATE' DI FEGATO                               | 0,2               |
| PECORINO                                      | 0,2               |
| PROSCIUTTO COTTO                              | 0,2               |
| FORMAGGIO MOLLE DA TAVOLA                     | 0,1               |

al bar il  
Decaffeinato **è**

**SERENO** 

richiedilo nella bustina  
sigillata monodose  
unica garanzia di sicurezza  
di un vero decaffeinato

**Caffè a cuor leggero**



**Quarta**  
Caffè

# Il consumo di una bevanda probiotica e di isoflavoni di soia nella prevenzione del cancro al seno: uno studio caso-controllo

A cura del dipartimento scientifico di Yakult Italia

In Europa, ogni anno più di 200.000 donne vengono colpite da cancro al seno, con una incidenza variabile dal 5 al 10% a seconda dei Paesi.

In Italia, sono circa 31.000 i tumori al seno diagnosticati ogni anno<sup>1</sup>. Negli ultimi 15 anni si è osservato un preoccupante incremento dell'insorgenza di questa forma tumorale anche in Giappone, così come in altri Paesi asiatici dove, fino a quel momento, l'incidenza era inferiore rispetto a quella riscontrata nel mondo occidentale<sup>2</sup>.

Numerosi studi clinici, insieme alle evidenze epidemiologiche, hanno dimostrato che esiste una correlazione tra consumo di soia e riduzione dei casi di cancro al seno.

In letteratura, inoltre, sono presenti diversi studi che sottolineano come l'assunzione di una bevanda probiotica con *Lactobacillus casei* Shirota (*LcS*) abbia un ruolo preventivo nell'insorgenza anche di altre forme tumorali. A tale proposito, uno studio caso-controllo condotto in Giappone aveva mostrato come il consumo regolare di *LcS* fosse associato in maniera inversa all'insorgenza di cancro della vescica<sup>3</sup>. I dati emersi da uno studio randomizzato hanno messo in luce anche il ruolo preventivo di *LcS* nei confronti della ricorrenza di polipi del colon e, quindi, di cancro colo-rettale che ne potrebbe derivare<sup>4</sup>. Ispirandosi a questi e altri dati presenti in letteratura, un gruppo di ricercatori dell'università di Tokyo ha condotto uno studio volto a indagare il ruolo dell'assunzione concomitante di una bevanda probiotica con *LcS* e isoflavoni di soia nella prevenzione del cancro al seno. Il lavoro, dal titolo "Probiotic Beverage with Soy Isoflavone Consumption for Breast Cancer Prevention: A case-control Study", è stato pubblicato sul numero di Agosto della rivista *Current Nutrition and Food Science*<sup>5</sup>.

## Materiali e metodi

Questo studio caso-controllo è stato condotto in 14 regioni del Giappone, così da coprire aree sia rurali che cittadine. I casi (n=306) sono stati definiti come donne giapponesi, di età compresa tra 40 e 55 anni all'epoca della firma del consenso, con cancro del seno in stadio 0 oppure I (secondo la classificazione UICC-TNM International Union against Cancer Tumor Node Metastasis), che hanno subito l'intervento chirurgico entro un anno dal reclutamento.

I controlli (n=662) sono definiti come donne giapponesi, di età compresa tra 40 e 55 anni, senza episodi di cancro al seno al momento del reclutamento o in passato.

Sia ai casi che ai controlli è stato somministrato un questionario volto ad indagare l'anamnesi e la storia familiare, le abitudini alimentari (consumo di alcol incluso), lo svolgimento di attività fisica e l'assunzione di terapie estro-progestiniche nel corso dell'anno precedente la diagnosi di cancro (per i casi) e durante l'anno precedente la compilazione del questionario (per i controlli).

Nel questionario, inoltre, sono stati chieste anche la frequenza e la durata dell'assunzione della bevanda probiotica con *LcS* e degli isoflavoni di soia durante tre periodi temporali predeterminati: tra i 10 e i 12 anni di età, intorno ai 20 anni e 10-15 anni prima dell'arruolamento nello studio.

Da un punto di vista quantitativo, il consumo della bevanda probiotica con *LcS* è stato classificato come "regolare" se > di 4 volte a settimana, e come "non consumo" se < di 4 volte a settimana.

Per quanto concerne il consumo di isoflavoni di soia, sono stati identificati 4 quartili (Q): Q4 (> 43,75 mg/die), Q3 (28,81 - 43,75 mg/die), Q2 (18,76 - 28,81 mg/die) e Q1 < 18,76 mg/die.

## Risultati e discussione

La tabella 1 riassume gli odds ratio (ORs) puri e aggiustati, relativamente allo sviluppo di cancro al seno in relazione al consumo della bevanda con *LcS* e di isoflavoni di soia.

**Tabella 1. Odds ratio puri e aggiustati**

|                           | Case<br>(n=306) | Control<br>(n=662) | Crude Odds Ratio <sup>‡</sup> |       |      | Adjusted Odds Ratio <sup>†</sup> |            |      |          |
|---------------------------|-----------------|--------------------|-------------------------------|-------|------|----------------------------------|------------|------|----------|
|                           |                 |                    | OR                            | 95%CI | p    | OR                               | 95%CI      | p    |          |
| <b>Probiotic beverage</b> |                 |                    |                               |       |      |                                  |            |      |          |
| <4 times                  | 88.9%           | 83.8%              | Reference.                    |       |      | 0.061                            | Reference. |      | 0.048    |
| ≥ 4 times                 | 11.1%           | 16.2%              | 0.66                          | 0.43  | 1.02 | 0.65                             | 0.42       | 1.00 |          |
| <b>Soy isoflavone</b>     |                 |                    |                               |       |      |                                  |            |      |          |
| Q1 (<18.76mg/day)         | 33.0%           | 24.9%              | Reference.                    |       |      | 0.0012**                         | Reference. |      | 0.0002** |
| Q2 (18.76-<28.81mg/day)   | 25.8%           | 25.1%              | 0.74                          | 0.49  | 1.10 | 0.76                             | 0.52       | 1.13 |          |
| Q3 (28.81-<43.75mg/day)   | 21.6%           | 24.9%              | 0.58                          | 0.38  | 0.88 | 0.53                             | 0.35       | 0.81 |          |
| Q4 (43.75mg/day-)         | 19.6%           | 25.1%              | 0.52                          | 0.34  | 0.79 | 0.48                             | 0.31       | 0.73 |          |

Dai valori di ORs si evince una relazione inversa tra consumo di LcS e di soia, e sviluppo di cancro al seno. Un precedente studio di Takeda e colleghi, pubblicato nel 2007<sup>6</sup>, aveva messo in luce come l'assunzione di LcS incrementasse l'attività delle cellule NK e, di conseguenza, supportasse il sistema immunitario. Le cellule NK avrebbero, inoltre, un'attività inibitoria nei confronti di processi di carcinogenesi<sup>7</sup>, e quindi un ruolo preventivo nei confronti dell'insorgenza di tumori.

Gli isoflavoni di soia, che appartengono alla categoria dei fitoestrogeni, presentano una elevata affinità verso i recettori per gli estrogeni (circa 1.000-10.000 volte inferiore alla loro controparte endogena - estradiolo), pur avendo un'attività estrogenica molto debole. Questo meccanismo consente di bloccare l'azione, potenzialmente cancerogena, degli estrogeni.

I risultati emersi da questo studio fanno pensare ad una possibile interazione tra LcS e isoflavoni: è probabile che un incremento di lattobacilli (attraverso l'assunzione di LcS) a livello intestinale favorisca il metabolismo degli isoflavoni di soia, che vengono convertiti in molecole con un'importante azione anticancerogena.

## Conclusioni

Questo studio caso-controllo svolto sulla popolazione giapponese ha messo in luce una relazione inversa tra l'assunzione della bevanda probiotica con LcS e l'insorgenza di cancro al seno. Anche il consumo di soia si è rivelato inversamente associato al rischio di cancro al seno. Nonostante il disegno dello studio non abbia consentito di indicare specificatamente i quantitativi di LcS e di isoflavoni tali da avere un effetto preventivo verso l'insorgenza di questa forma tumorale, è emerso l'importante **effetto protettivo** derivante dal consumo di questi prodotti. È comunque importante ricordare che questo è solo uno **studio preliminare** a cui faranno seguito **ulteriori lavori di approfondimento**.

## Bibliografia

<sup>1</sup> <http://www.tumoreal seno.info>

<sup>2</sup> Hirabayashi Y, Zhang M. *Comparison of time trends in breast cancer incidence (1973-2002) in Asia, from cancer incidence in five continents, Vols IV-IX.* Jpn J Clin Oncol 2009; 39: 411-2.

<sup>3</sup> Ohashi Y, Nakai S, Tsukamoto T, et al. *Habitual intake of lactic acid bacteria and risk reduction of bladder cancer.* Urol Int. 2002;68:273-80.

<sup>4</sup> Ishikawa H, Akedo I, Otani T, et al. *Randomized trial of dietary fiber and Lactobacillus casei administration for prevention of colorectal tumors.* Int J Cancer. 2005;116:762-7.

<sup>5</sup> Toi M, Hirota S, Tomotaki A, Sato N, Hozumi Y, Anan K, Nagashima T, Tokuda Y, Masuda N, Ohsumi S, Ohno S, Takahashi M, Hayashi H, Yamamoto S, Ohashi Y. *Probiotic Beverage with Soy Isoflavone Consumption for Breast Cancer Prevention: A Case-control Study.* Curr Nutr Food Sci. 2013 Aug;9(3):194-200.

<sup>6</sup> Takeda K, Okumura K. *Effects of a fermented milk drink containing Lactobacillus casei strain Shirota on the human NK-cell activity.* J Nutr 2007; 137: 791S-3S

<sup>7</sup> Takagi A, Matsuzaki T, Sato M, et al. *Enhancement of natural killer cytotoxicity delayed murine carcinogenesis by a probiotic microorganism.* Carcinogenesis 2001; 22: 599-605

## Che Cos'è l'A.D.I.

L'Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica è stata costituita il 6 marzo 1950 dal Prof. Emidio Seriani 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 50 anni di vita dell'A.D.I. si sono succeduti alla presidenza clinici e studiosi illustri: Silvestro Baglioni, Giuseppe Caronia, Pasquale Montenero, Eugenio Del Toma.

L'attuale Ufficio di Presidenza è così costituito:

Presidente: L. Lucchin

Segretario Generale: A. Caretto  
 Tesoriere: Maria Rita Spreghini  
 Consiglieri: R. Bianco, L. Caregaro Negrin, M. Di Sapia, L. Oteri, F. Sileo, M. Vincenzi

In ottemperanza alle norme del suo statuto, rientrano in particolare nella sfera degli interessi dell'A.D.I. sia le problematiche di carattere dietologico, e nutrizionistico, che l'educazione alimentare. L'A.D.I. è un'associazione senza fini di lucro e lo statuto esclude qualsiasi finalità sindacale, politica o religiosa. L'A.D.I., per la realizzazione dei suoi fini cura:

- l'impostazione di programmi e di iniziative che favoriscano l'aggiornamento dei soci su temi dietologici e nutrizionali;
- la ricerca di collegamenti con altre associazioni,

società, enti e istituzioni scientifiche e culturali;

- i rapporti con la stampa e gli altri mezzi di comunicazione di massa, soprattutto per quanto concerne le iniziative di educazione e informazione alimentare;
- lo studio di opportune proposte concernenti la politica alimentare, collaborando alla migliore attuazione di esse;
- sostiene le iniziative volte a potenziare l'insegnamento universitario di materie che rientrano nella sfera dei suoi interessi e promuove iniziative culturali e di aggiornamento professionale per medici, paramedici, dietisti e per operatori nel campo della alimentazione e della nutrizione clinica. Inoltre sostiene le iniziative volte a dare impulso alla educazione alimentare nelle scuole.

### RECAPITI ADI

Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica - ADI

Segreteria Delegata

PROMEEETING

Via Angelo da Orvieto, 36 - 05018 Orvieto (TR)

Tel. 0763.393621 - Fax 0763.344880

info@adiitalia.net - segreteria@adiitalia.net

www.adiitalia.net

### Quote Sociali ADI

€ 40,00 per le Lauree Triennali o € 70,00 per le Lauree Magistrali e di II livello, come segue:

- a mezzo bollettino postale c/c n° 41419003 intestato a ADI
- a mezzo bonifico bancario intestato ad ADI presso Deutsche Bank SpA - Ag. Roma 2 (Via Cola di Rienzo, 93 - 00192 Roma) IBAN: IT 22 V 03104 03201 000000821193
- a mezzo carta di credito online sul sito www.adiitalia.net.

Per accedere al servizio cliccare su Cos'è l'ADI > Come associarsi > Pagamento quote Online

La informo che la quota di adesione è valida dal 1 gennaio al 31 dicembre di ogni anno e il rinnovo deve essere effettuato entro il 31 marzo dell'anno successivo. Qualora il pagamento fosse effettuato a mezzo bollettino postale, voglia gentilmente inviarmi la ricevuta via fax al seguente numero: 0763.344.880 oppure via e-mail.

### PER GLI ASPIRANTI SOCI

Si precisa che per l'iscrizione all'ADI occorre inviare alla Segreteria Delegata ADI un sintetico curriculum e la domanda di iscrizione.

Il Consiglio, dopo aver esaminato il curriculum, comunicherà al socio l'avvenuta iscrizione in qualità di *aggregato* (neolaureati o neodiplomati senza comprovata esperienza nel settore nutrizionale) o *effettivo*. I soci aggregati possono richiedere il passaggio a socio effettivo trascorsi i due anni

**SI SOLLECITANO I SOCI CHE NON HANNO ANCORA CORRISPOSTO LE QUOTE ARRETRATE A PROVVEDERE AL PAGAMENTO ENTRO IL PRIMO TRIMESTRE DI OGNI ANNO**

### VARIAZIONI DI INDIRIZZO

**Ti ricordiamo di comunicarci tempestivamente all'indirizzo info@adiitalia.net eventuali variazioni dei tuoi dati anagrafici e di contatto (residenza, domicilio, email), al fine di evitare spiacevoli inconvenienti nell'invio delle riviste e delle comunicazioni elettroniche.**

### INFORMATIVA AI SENSI DELL'ART. 13

DEL D. LEGS. 196/2003

Informiamo coloro che ricevono questa pubblicazione a mezzo posta che i dati in nostro possesso e quelli che ci saranno 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 da noi custodite con assoluta riservatezza esclusivamente per la gestione dei rapporti istituzionali dell'ADI e per l'invio di pubblicazioni, informazioni, comunicazioni, programmi di convegni ed eventi congressuali, inviti.

## Norme per gli Autori

La rivista ADI MAGAZINE 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). Il titolo del lavoro, il riassunto e le parole chiave vanno riportati anche in inglese.

### RASSEGNE

Devono essere inviate in triplice copia e non superare le 30 pagine escluse tabelle, figure, bibliografia e riassunto. Il titolo della rassegna ed il riassunto vanno riportati anche in inglese.

### CASI CLINICI

I casi clinici devono essere presentati suddivisi nelle seguenti parti: storia, clinica, esame obiettivo, esami di laboratorio e strumentali, diagnosi e diagnosi differenziale, discussione e trattamento. Devono essere inoltre corredati da bibliografia e da una flow chart diagnostico-terapeutica riassuntiva. Il titolo del caso clinico va riportato anche in inglese.

### 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

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 devono essere inviati alla redazione:

Mario Parillo

Responsabile UOC

Geriatrics, Endocrinologia, Malattie del Ricambio

AORN 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.

### BOZZE DI STAMPA

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.

### RIVISTA

Gli Autori riceveranno 2 copie gratuite della rivista. Eventuali ulteriori copie ed estratti sono a carico degli stessi. A tale riguardo si prega di contattare PROMEEETING.

## MODULO DI ISCRIZIONE

Modulo scaricabile on line sul sito  
www.adiitalia.net

Il/la sottoscritto/a ..... data e luogo di nascita .....

Categoria  Medico  Dietista  Biologo  Farmacista  Infermiere  Altro (specificare) .....

residente in ..... Via ..... Prov. .... CAP .....

Tel. .... Cell. .... Fax ..... E-Mail .....

Laureato/a in ..... il ..... c/o Università di .....

Diplomato/a in Dietetica ..... il ..... c/o Università di .....

Laureato/a in Dietetica con Master di I/II livello ..... il ..... c/o Università di .....

Dietista con Diploma di Economo Dietista (ITF) .....

e tirocinio praticato presso il Servizio di Dietologia di .....

Specializzato/a in Scienza dell'Alimentazione il .....

presso l'Università di ..... Specialista in .....

### Attività prevalente:

- Dipendente SSN Ospedaliero  Medicina di Base
- Dipendente SSN Servizi Territoriali  Specialista Convenzionato SSN
- Libera Professione  altro (specificare) .....

### Chiede di iscriversi in qualità di Socio

- Si allega curriculum di studio e lavoro professionale, ivi elencate le eventuali pubblicazioni a stampa. Il curriculum è richiesto obbligatoriamente.
- L'accettazione di iscrizione come socio Ordinario o Aggregato è subordinata alla decisione del Consiglio di Presidenza ADI.
- Il modulo di iscrizione e il curriculum dovranno essere inviati alla Segreteria Delegata ADI c/o PROMEETING Via Angelo da Orvieto, 36 - 05018 ORVIETO (TR) - Tel. 0763.393621 - Fax 0763344880 - info@adiitalia.net

Quote sociali da versare entro il 31 marzo di ogni anno solare

- € 40,00 per le Lauree Triennali  € 70,00 per le Lauree Magistrali e di II livello

### Modalità di pagamento

- Bollettino postale c/c n° 41419003 intestato a ADI
- Bonifico bancario intestato ad ADI presso Deutsche Bank SpA - Ag. Roma 2 - (Via Cola di Rienzo, 93 - 00192 Roma) IBAN: IT 22 V 03104 03201 000000821193
- Carta di credito online sul sito www.adiitalia.net.

Per accedere al servizio cliccare su Cos'è l'ADI > Come associarsi > Pagamento quote Online

La quota di adesione è valida dal 1 gennaio al 31 dicembre di ogni anno e il rinnovo deve essere effettuato entro il 31 marzo di ogni anno solare. Qualora il pagamento fosse effettuato a mezzo bollettino postale, voglia gentilmente inviarci la ricevuta via fax al seguente numero: 0763.344.880 oppure via e-mail.

Per ulteriori informazioni si prega di contattare

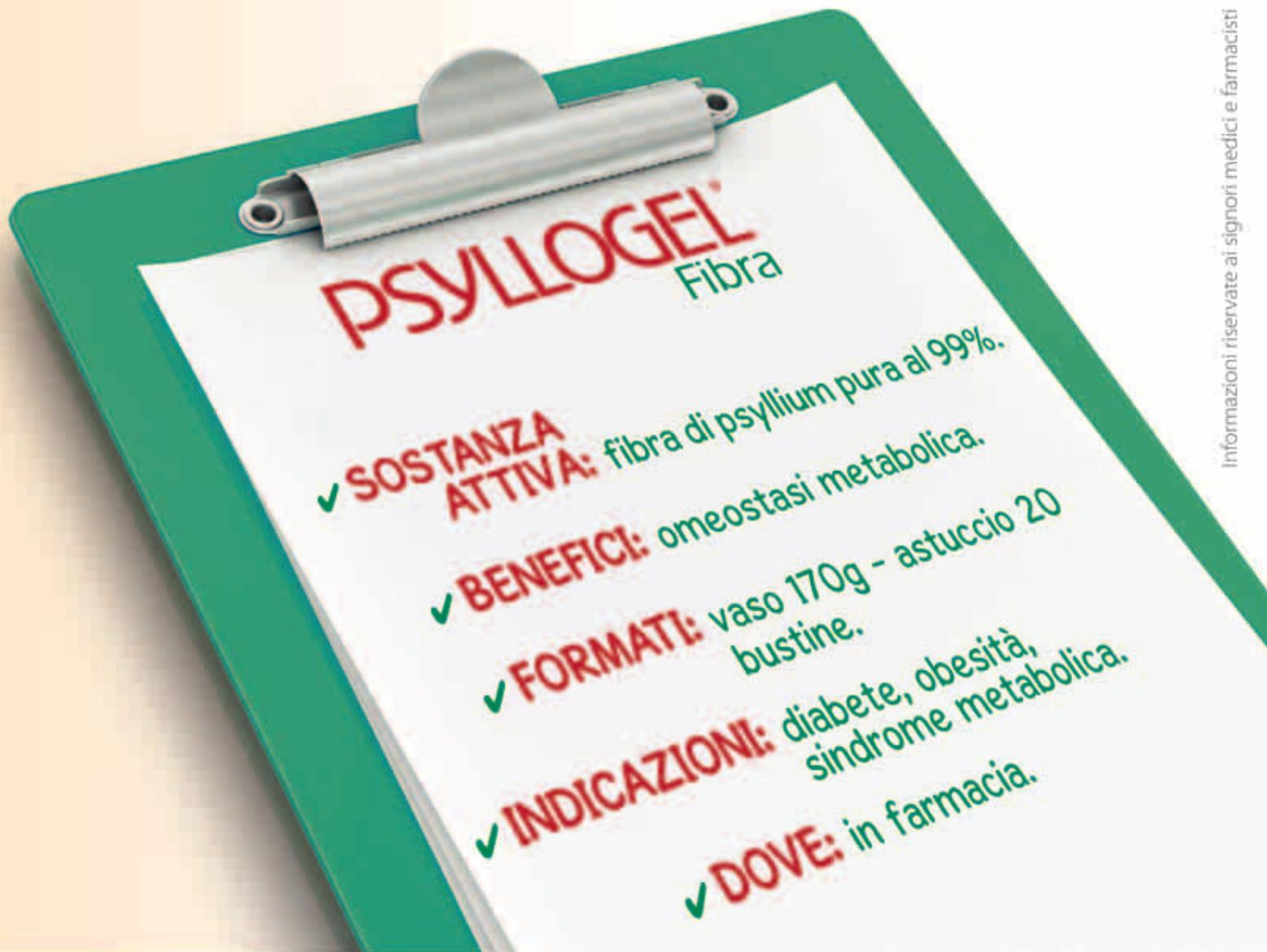
PROMEETING - Via Angelo da Orvieto, 36 - 05018 Orvieto (TR) - Tel 0763 39 36 21 - Fax 0763 34 48 80 - info@adiitalia.net

### Informativa ai sensi del D.Lgs 30/06/2003 n. 196

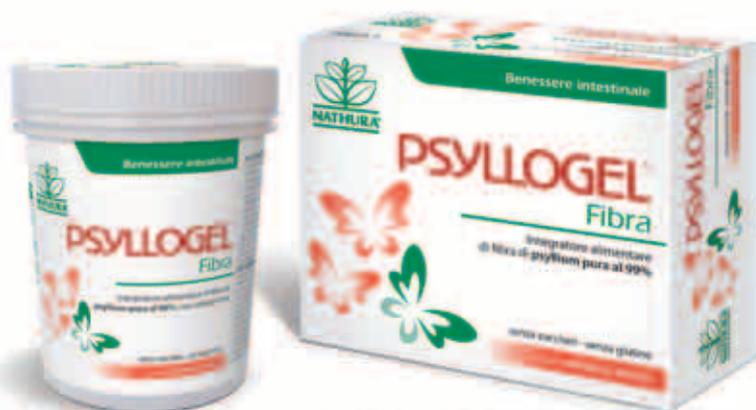
I suoi dati personali saranno oggetto di trattamento informatico e manuale al fine di documentare la sua adesione all'Associazione ADI e a trattamenti derivanti da obblighi di legge. Potranno essere comunicati a soggetti diversi per la spedizione di inviti a congressi e convegni, riviste, materiale informativo e promozionale relativo all'attività dell'Associazione e/o di altre Società Scientifiche. Il conferimento di dati, a tali fini, è obbligatorio ed essenziale per la sua adesione all'Associazione. La firma costituisce presa d'atto della presente informativa e consente il trattamento dei dati personali e la loro comunicazione per le finalità sopra indicate.

Data ..... Firma .....

N.B. Si prega di inviare unitamente al modulo il proprio curriculum vitae ed attendere l'esito della valutazione prima di effettuare il pagamento



# Impossibile avere di più!



I gusti:



Arance rosse



Tè limone



Fragola



Vaniglia

La fibra di psyllium ha importanti effetti metabolici: migliora l'omeostasi glucidica modulando l'assorbimento dei glucidi alimentari e riducendo i picchi glicemici post-prandiali, controlla la colesterolemia modulando l'assorbimento del colesterolo alimentare e facilitandone la regolare escrezione intestinale (sottoforma di sali biliari) e controlla il peso aumentando il senso di sazietà.

# Yakult, leader mondiale nella ricerca e nella produzione di probiotici.



**Da oltre 75 anni opera a livello mondiale con una precisa filosofia: "contribuire alla salute e al benessere degli individui".**



L'esperienza di Yakult nasce negli anni '30 con la scoperta del fermento lattico ***Lactobacillus casei Shirota*** (LcS), ad opera dello scienziato e microbiologo Dott. Minoru Shirota. Da allora, sono state condotte numerose **ricerche di base e sperimentazioni cliniche** per valutare le specifiche proprietà probiotiche del ceppo LcS, riportate in oltre **200 pubblicazioni**. Yakult è da sempre impegnata in attività educazionali che hanno l'obiettivo di condividere le conoscenze accumulate nel corso dei decenni in qualità di **"specialista dei probiotici"**. Con questa finalità, il dipartimento scientifico di Yakult Italia mette a disposizione di medici e professionisti della salute il nuovo sito [www.scienceforhealth.it](http://www.scienceforhealth.it), dove è possibile ricevere un costante aggiornamento scientifico e utili servizi.