



ADI ONLUS
Associazione Italiana
di Dietetica e Nutrizione Clinica



Rivista Italiana di Nutrizione e Metabolismo

MARZO 2018 • VOLUME II • NUMERO 1

Spedizione in abbonamento postale - 70% - Filiale di Terni

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

Atti del
III Corso Residenziale **OBESITÀ E DIABETE**
Nu.Me. - Nutrition and Metabolism
Roma • 12-13 aprile 2018



XXIII CONGRESSO NAZIONALE | ASSOCIAZIONE ITALIANA DI DIETETICA E NUTRIZIONE CLINICA

BARI 25-27 OTTOBRE 2018

SAVE THE DATE

COMITATO SCIENTIFICO



ASSOCIAZIONE ITALIANA DI DIETETICA E NUTRIZIONE CLINICA

PRESIDENTE Antonio CARETTO - Brindisi
PAST-PRESIDENT Lucio LUCCHIN - Bolzano
SEGRETARIO GENERALE Lorenza CAREGARO NEGRIN - Padova
VICE-SEGRETARIO Barbara PAOLINI - Siena
TESORIERE Anna Rita SABBATINI - Milano
CONSIGLIERI
 Marco BUCCIANTI - Follonica (GR)
 Claudio MACCA - Brescia
 Giuseppe MALFI - Cuneo
 Mariangela MININNI - Potenza
 Claudio TUBILI - Roma

FONDAZIONE ADI

PRESIDENTE Giuseppe FATATI - Terni
CONSIGLIERI Maria Luisa AMERIO - Asti
 Enrico BERTOLI - Ancona
 Santo MORABITO - Messina
 Maria Rita SPREGHINI - Roma
 Massimo VINCENZI - Faenza (RA)

COMITATO ORGANIZZATORE LOCALE SEZIONE ADI PUGLIA

PRESIDENTE Valeria LAGATTOLLA
PAST-PRESIDENT Sabino PESCE
SEGRETARIO Annamaria CISTERNINO
TESORIERE Angela CELONA
CONSIGLIERI Savino ANELLI, Angelo Michele CARELLA
 Piero CAROLI, Clara DI GREGORIO, Francesco Mario GENTILE
 Maria Luigia PERTA

SEGRETERIA SCIENTIFICA

Lorenza CAREGARO NEGRIN
 Direttore U.O.C. Dietetica e Nutrizione Clinica,
 Università degli Studi di Padova
Antonio CARETTO
 U.O.C. Endocrinologia, Malattie Metaboliche e Nutrizione Clinica,
 Ospedale Perrino di Brindisi
Valeria LAGATTOLLA
 U.O.S. di Dietologia e Nutrizione Clinica, U.O.C. di Endocrinologia,
 Ospedale Perrino di Brindisi

PROVIDER ECM e SEGRETERIA ORGANIZZATIVA



Via Angelo da Orvieto, 36 - 05018 Orvieto (TR)
 Tel 0763 391751 - Fax 0763 344880
 info@viva-voce.it - www.viva-voce.it

ULTERIORI INFORMAZIONI DISPONIBILI SUL SITO DEDICATO DEL CONGRESSO

WWW.CONGRESSOADI2018.IT



ADI

ONLUS
Associazione Italiana
di Dietetica e Nutrizione Clinica



RIVISTA ITALIANA DI NUTRIZIONE E METABOLISMO

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

DIRETTORE RESPONSABILE

Eugenio Del Toma

DIRETTORE SCIENTIFICO E REDAZIONE

Mario Parillo

Responsabile UO

Geriatra, Endocrinologia

Malattie del Ricambio

AORN S. Anna e S. Sebastiano - Caserta

Tel. 0823.232175

mparill@tin.it

SEGRETERIA DI REDAZIONE



Via Angelo da Orvieto, 36

05018 Orvieto (TR)

Tel. 0763.391751

Fax 0763.344880

info@viva-voce.it

CASA EDITRICE, COMPOSIZIONE E STAMPA

Controstampa s.r.l.

via Luigi Galvani snc

Zona ind. Campomorino

Acquapendente (VT)

Tel. 0763.796029/798177

www.tipografiaceccarelli.it

Reg. Trib. Viterbo N° 5/17 del 28/9/17
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 dietologico,
nutrizionistico e di educazione alimentare

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

ADI ASSOCIAZIONE ITALIANA DI DIETETICA E NUTRIZIONE CLINICA - ONLUS

PRESIDENTE

Antonio Caretto (Brindisi)

PAST PRESIDENT

Lucio Lucchin (Bolzano)

SEGRETARIO GENERALE

Lorenza Caregaro Negrin (Padova)

VICE-SEGRETARIO GENERALE

Barbara Paolini (Siena)

TESORIERE

Anna Rita Sabbatini (Milano)

CONSIGLIERI

Marco Bucciatti (Follonica)

Claudio Macca (Brescia)

Giuseppe Malfi (Cuneo)

Mariangela Mininni (Potenza)

Claudio Tubili (Roma)

SEGRETERIA DELEGATA

VIVA VOCE

Via Angelo da Orvieto, 36

05018 Orvieto (TR)

Tel. 0763.393621 | Fax 0763.344880

segreteria@adiitalia.net

www.adiitalia.net

RESPONSABILI REGIONALI

Aloisi Romana (Calabria)

Arsenio Leone (Emilia Romagna)

Bagnato Carmela (Basilicata)

Carbonelli Maria Grazia (Lazio)

Lagattola Valeria (Puglia)

Malvaldi Fabrizio (Toscana)

Meneghel Gina (Veneto)

Monacelli Guido (Umbria)

Paciotti Vincenzo (Abruzzo)

Parillo Mario (Campania)

Pedrolli Carlo (Trentino)

Petrelli Massimiliano (Marche)

Petroni Maria Letizia (Lombardia)

Pintus Stefano (Sardegna)

Vinci Pierandrea (Friuli)

Tagliaferri Marco (Molise)

Trovato Giuseppe (Sicilia)

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

FONDAZIONE ADI

PRESIDENTE

Giuseppe Fatati

PAST PRESIDENT

Maria Antonia Fusco

CDA

Maria Luisa Amerio

Santo Morabito

Maria Rita Spreghini

Massimo Vincenzi

COORDINATORE SCIENTIFICO

Enrico Bertoli



MARZO 2018 • VOLUME II • NUMERO 1

Nu.Me. - Nutrition and Metabolism - III Corso Residenziale OBESITÀ E DIABETE

ADOLESCENTI: DIETA O NON DIETA?	4
G. Morino, M. R. Spreghini	
DIABETE, PARKINSON E GLP 1 RECETTORI	5
C. Colosimo, A. De Iulii	
A CONCEPTUAL MODEL OF SYSTEM NUTRITION	7
F. Virgili	
DIABETES AND THE POSITIVE ROLE OF MEDITERRANEAN DIET	8
E. Urso	
FROM HEALTHY DIET TO MEDITERRANEAN SUSTAINABLE DIET	10
E. Russo	
PULSES CONSUMPTION IN NON-INSULIN-TREATED PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES: COGNITIVE SURVEY	12
R. Parisella	
UNA MELA AL GIORNO TOGLIE IL MEDICO DI TORNO	15
C. Morresi	
GLYCEMIC INDEX AND GLYCEMIC LOAD: FROM BENCH TO BEDSIDE	16
G. Ferretti, T. Bacchetti	
PROTEIN TYROSINE PHOSPHATASE AS NUCLEOPHILIC TOOL IN TRANSLATIONAL MEDICAL CHEMISTRY OF OBESITY AND DIABETES	17
M. Wozniak	
INIBITORI SGLT2 E RISCHIO CARDIOVASCOLARE	18
D. Pitocco	
INTENSIFICAZIONE DELLA TERAPIA INSULINICA BASALE: QUALE RUOLO PER I GLP-1 RECEPTOR AGONISTS	21
E. Devangelio	
EVALUATION OF THE CELLULAR AND ANIMAL MODELS FOR THE STUDY OF ANTIOXIDANT ACTIVITY: THE IMPORTANCE OF NATURAL PRODUCTS	24
M. Cecati	
OUTCOME GRAVIDICO NELLE PAZIENTI SOTTOPOSTE A CHIRURGIA BARIATRICA: INTERVENTO E MONITORAGGIO CLINICO-NUTRIZIONALE CASISTICA DEL CENTRO INTERDISCIPLINARE PER LA GRAVE OBESITÀ DELLA A.O.U. SENESE E CONFRONTO CON UN GRUPPO DI CONTROLLO DI DONNE OBESE IN GRAVIDANZA NON SOTTOPOSTE A CHIRURGIA BARIATRICA	25
I. Del Ciondolo, E. Pasquini, L. Ceccarelli, B. Paolini	
THE RATIONAL USE OF GLUTEN-FREE DIET	26
A. Di Nicola	
IMPAIRED INSULIN SIGNALLING INDUCES CHANGES IN IRON METABOLISM THE ROLE OF AKT/FOXO3A	28
J. Antosiewicz, A. Borkowska, M. Hałóń-Gołąbek, J. Kortas, E. Ziemann, A. Herman-Antosiewicz	
IPERGLICEMIA IN GRAVIDANZA E INSULINOTERAPIA	29
C. Lencioni	
NUTRIZIONE, SOCIETÀ E ARTE: L'ALIMENTAZIONE MEDITERRANEA, UNA CERTEZZA DI BENESSERE E BELLEZZA	30
G. Fatati	
ERAS: ASPETTI NUTRIZIONALI E PRINCIPI DELL'IMMUNONUTRIZIONE	32
P. Coata	
LA DIAGNOSTICA DIFFERENZIALE NELLA MALNUTRIZIONE CALORICA-PROTEICA	33
L. Lucchin	

CRITICITÀ NUTRIZIONALI NELLA GESTIONE DEL PAZIENTE SARCOPENICO	35
B. Paolini	
LA TERAPIA DEL PAZIENTE SARCOPENICO	36
M. Rondanelli, M. Nichetti, S. Perna	
ORIENTARSI NELLA SCELTA DELLE PROTEINE DEL SIERO DEL LATTE	37
G. Salvadori	
RAZIONALE PER LA PROMOZIONE DELL'ATTIVITÀ FISICA NEL DIABETICO OBESO	41
M. Giampietro, E. Ebner, M. L. Tondi, G. Caldarone	
DIETE CHETOGENICHE E ATTIVITÀ FISICA	43
L. Busetto	
TERAPIA FARMACOLOGICA: UP TO DATE	44
F. Muratori, G. Di Sacco, F. Vignati, D. Pellegrino	
DM2 E OBESITÀ: LA REMISSIONE TRA CHIRURGIA E DIETA	49
I. Grandone	
DEGLUDEC IN NUTRIZIONE ARTIFICIALE	50
A. Di Donato	
ADI FLASH	
LA FIBROSI CISTICA: MALATTIA RARA... MA NON TANTO!	52
G. Trovato	
LA DIETA CHETOGENICA IN PREPARAZIONE AD INTERVENTO DI CHIRURGIA BARIATRICA	54
S. Pintus	
RESTRIZIONI CALORICHE E LONGEVITÀ	55
L. Arsenio	
ADI INFORMA	
IN MARCIA VERSO GLI OBIETTIVI DI SVILUPPO SOSTENIBILE (SDGs)	
PROPOSTI DALLE NAZIONI UNITE	57
G. Monacelli, E. Bazzocchi, G. Bomboletti, G. Cicci, G. Monacelli, P. Monacelli, I. Topazio	
LE AZIENDE INFORMANO	
CELIACHIA E PSORIASI	62

ADOLESCENTI: DIETA O NON DIETA?

G. Morino, M. R. Spreghini U.O. Educazione Alimentare, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

L'obesità rappresenta un quadro clinico sempre più importante, in relazione alle complicanze metaboliche associate ed alle difficoltà di approccio, con la conseguenza di pazienti severamente obesi in aumento in età sempre più precoci. Nonostante si registrino in alcune aree lievi miglioramenti del tasso di obesità, c'è un aumento delle forme più severe e complicate. Le difficoltà di trattamento in adolescenza sono determinate dalla molteplicità dei fattori che sottendono allo sviluppo del problema, non ultimi fattori sociali e culturali che condizionano la progressione verso forme gravi e complicate. Tali elementi rendono difficile strutturare studi scientifici randomizzati che documentino il reale effetto di un trattamento rispetto all'altro; una recente Cochrane 2017⁽¹⁾, peraltro su ragazzi di 6 - 11 anni, riporta prove di bassa qualità sull'efficacia di interventi multidisciplinari che comportano una combinazione di dieta, attività fisica e componenti comportamentali nella riduzione del BMI e prove lievemente più consistenti di interventi che riducano il peso in adolescenti sovrappeso o obesi, soprattutto se confrontati con nessun trattamento. Il problema diventa ancora più complesso se ristretto all'età adolescenziale, età della vita in cui il passaggio all'età adulta è costituito da trasformazioni fisiche, psichiche, emotive e relazionali, spesso molto complesse, che comportano un aumento dell'attenzione al proprio peso corporeo e contemporaneamente la difficoltà ad accettarsi. In questo periodo peraltro, si associa la riduzione dell'attività fisica (solo l'11% dei ragazzi tra 11 e 15 anni ha fatto almeno 1 ora di movimento nell'ultima settimana prima dell'indagine secondo i dati HBSC Italia) a stili alimentari incongrui spesso poveri di fibre (solo il 30% dei ragazzi, secondo la stessa indagine HBSC mangia la verdura tutti i giorni e il 39% la frutta). A fronte di questo i dati sulla percezione della propria immagine corporea evidenziano una situazione di disagio e un adolescente su quattro si considera grasso; tra i tredicenni ed i quindicenni, in particolare femmine, uno su due dichiara di essere a dieta o di non esserlo pur dovendo perdere qualche chilo⁽²⁾. Un recente studio ha documentato sperimentalmente in ratti come una dieta obesigena, povera in fibre comporta un alterato sviluppo dei circuiti neuronali che favoriscono ansia e depressione⁽³⁾. Quindi in adolescenza si associano quadri gravi e complicati, in cui è presente anche una forte componente depressiva, con scenari ambivalenti, richieste di soluzioni rapide e contemporanea resistenza ad affrontare cambiamenti reali al proprio stile di vita. Tutto ciò enfatizza come una dietoterapia classica di tipo prescrittivo che standardizza l'intervento con uno schema dietetico più o meno ipocalorico non appare efficace nel medio-lungo termine. I risultati ottenuti inizialmente sono spesso seguiti da ricadute e insuccessi, con aumentato rischio di drop-out e evoluzione dell'eccesso ponderale verso forme più gravi e complicate. Nella recente Consensus italiana sulla prevenzione e terapia dell'obesità in età pediatrica vengono presi in considerazione vari regimi dietetici senza tuttavia evidenziare risultati importanti nel tempo⁽⁵⁾. Come definito anche negli Standard Italiani per la Cura dell'Obesità SIO-ADI⁽⁶⁾ alla base di un intervento vi è la presa in carico del soggetto, lavorando sulla sua motivazione interna non trascurando la famiglia. Il percorso dovrà partire da un colloquio teso ad evidenziare le motivazioni reali e non solo quelle espresse, integrato da una valutazione delle abitudini alimentari e dello stile di vita utilizzando lo

strumento del diario alimentare, con la possibilità di utilizzarlo anche on line. Un lavoro ad aumentare la spesa energetica può essere un modo per spostare l'attenzione dal problema peso/dieta ai possibili cambiamenti che l'adolescente può impegnarsi a fare, vincendo il rifiuto determinato dalla paura di non riuscire. Giova ricordare il rapporto diretto tra dieta - obesità e DCA (disturbi del comportamento alimentare)⁽⁸⁾. In questo ambito appare efficace il percorso basato su tecniche cognitive comportamentali (goal setting, self monitoring con diario alimentare e dell'attività fisica, addestramento alla contingenza, controllo dello stimolo, rinforzo positivo, ristrutturazione cognitiva, problem solving) che tuttavia richiede impegno di risorse elevate⁽⁹⁾. Un altro approccio che mette al centro il paziente nella totalità e lavora sul concetto dell'obesità come malattia cronica è quello dell'Educazione Terapeutica: richiede competenze professionali adeguate, trasversali e acquisibili da tutti gli operatori del team, e utilizza strumenti dell'approccio cognitivo-comportamentale e del colloquio di motivazione, quali ascolto riflessivo e proattivo, relazione terapeutica, approccio familiare, modeling, counseling motivazionale, narrazione terapeutica, rinforzo positivo, percorso a piccoli passi, contrattazione sugli obiettivi⁽¹⁰⁾. Tutti questi elementi allontanano la prescrizione dietetica quantizzata come panacea al problema obesità in adolescenza verso un percorso che inizia da un approccio corretto alla terminologia e alla comunicazione con cui ci si rivolge all'adolescente. Soffermarsi sul contenuto calorico dei piatti o sui chilogrammi di eccesso ponderale, oppure durante la visita evidenziare soltanto alcuni possibili difetti, come per esempio la presenza di strie rubre addominali o quadri di pseudoginecomastia possono allontanare il ragazzo dal cambiamento e/o portarlo all'adozione di condotte non sane, di tipo restrittivo con conseguenze importanti per l'insorgenza di DCA, nel presente in età giovanile e poi in età adulta. In questo percorso, non va dimenticato il ruolo della famiglia: ai genitori spetta il compito di dialogare il più possibile con i ragazzi e le ragazze, conoscere in modo approfondito i loro sentimenti e desideri, trovare momenti di pasto in comune, seguendo un menù unico e non lasciando che il ragazzo si isoli al momento del pasto. In questo tipo di percorso, parte non secondaria è la riduzione della sedentarietà, con la promozione del movimento spontaneo ed organizzato. In realtà gli interventi basati sull'esercizio fisico, soprattutto quando associati alla dieta, hanno dimostrato un significativo effetto sulla riduzione della percentuale di massa grassa in bambini e adolescenti sovrappeso/obesi, mentre meno concordi sono le metanalisi su studi di intervento che hanno valutato la variazione del BMI (due metanalisi a favore di una riduzione mentre tre metanalisi non hanno riportato differenze significative)⁽¹¹⁾. In situazione poi di grave obesità complicata, con necessità medica di riduzione dell'eccesso ponderale ed in assenza di risposte al percorso approntato (di almeno 12 mesi), ma con adeguato supporto familiare, in grado di esprimere un consenso informato e previa valutazione neuropsichiatrica può essere considerata la chirurgia bariatrica. Le indicazioni all'intervento chirurgico nell'adolescente (secondo la Consensus) sono:

- BMI ≥ 35 kg/m² ed almeno una comorbidità grave tra diabete tipo 2, apnee ostruttive nel sonno moderate-gravi (indice di

apnea-ipopnea $AHI > 15$), pseudotumor cerebri, steatoepatite non alcolica con fibrosi significativa (ISHAK score > 1).

- BMI ≥ 40 kg/m² con comorbidità minore tra cui apnee ostruttive nel sonno lievi ($AHI > 5$), ipertensione arteriosa, dislipidemia, ridotta tolleranza ai carboidrati.

CONCLUSIONI

Tutti gli studi mettono in evidenza che esistono poche strategie preventive e terapeutiche di comprovata efficacia per il trattamento dell'obesità adolescenziale. Gli interventi basati su diete quantizzate, più o meno restrittive, possono dare risultati nel breve periodo, ma scarsi nel medio-lungo periodo e soprattutto associati a possibile evoluzione in DCA. Vi è la necessità di strategie innovative per un approccio strutturato su più livelli, che pongono al centro il ragazzo e le sue problematiche mediche e psicologiche, con un approccio motivante. Occorre sostituire i messaggi lanciati ai ragazzi, parlando loro più di benessere nel rapporto con il cibo e con lo sport, piuttosto che di diete e peso ottimale, partendo dalle parole di Papa Francesco che il 19 giugno 2017 in un discorso al Convegno della diocesi di Roma ha ricordato come *"l'adolescenza non è una patologia che dobbiamo combattere. Fa parte della crescita normale, naturale della vita dei nostri ragazzi. Dove c'è vita c'è movimento, dove c'è movimento ci sono cambiamenti, ricerca, incertezze, c'è speranza, gioia e anche angoscia e desolazione"*.

Bibliografia

1. Diet, physical activity and behavioural interventions for the treatment of overweight or obese adolescents aged 12 to 17 years. Al-Khudairy L, Loveman E, Colquitt JL, Mead E, Johnson RE, Fraser H, Olajide J, Murphy M, Velho RM, O'Malley C, et al. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jun 22; 6: CD012691. Epub 2017 Jun 22.
2. Studio HBSC Italia 2014 - www.hbsc.org.
3. Exposure to an obesogenic diet during adolescence leads to abnormal maturation of neural and behavioral substrates underpinning fear and anxiety. Vega-Torres JD, Haddad E, Lee JB, Kalyan-Masih P, Maldonado George WI, López Pérez L, Piñero Vázquez DM, Arroyo Torres Y, Santiago Santana JM, Obenaus A, et al. *Brain Behav Immun.* 2018 Feb 8.
4. The role of higher protein diets in weight control and obesity related comorbidities. Astrup A, Raben A, Geiker N. *Int J Obes (Lond)* 2015; 39: 721-6.
5. Consensus su diagnosi, trattamento e prevenzione dell'obesità del bambino e dell'adolescente - www.sip.it.
6. Standard Italiani per la Cura dell'Obesità SIO-ADI - www.adiitalia.net.
7. Self-monitoring in weight loss: a systematic review of the literature. Burke LE, Wang J, Sevcik AM. *J Am Diet Assoc* 2011; 111: 92-102.
8. The Effect of Body Mass Index, Negative Affect, and Disordered Eating on Health-Related Quality of Life in Preadolescent Youth. Mitchell TB, Steele RG. *J Pediatr Psychol.* 2016 Aug; 41 (7): 768-76.
9. Efficacy of maintenance treatment approaches for childhood overweight: A randomized controlled trial. Wilfley DE, Stein RI, Saelens BE, et al. *JAMA* 2007; 298: 1661-73.
10. Therapeutic patient education in obesity: analysis of the 2005–2010 literature. Educ Ther Patient/Ther Patient Albano MG, Golay A, De Andra Vincent, Cyril Crozet C, d'Ivernois JF. *Educ* 2012; 4: S101.
11. Impact of dietary and exercise interventions on weight change and metabolic outcomes in obese children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Ho M, Garnett SP, Baur LA, et al. *JAMA Pediatr* 2013; 167: 759-68.



DIABETE, PARKINSON E GLP 1 RECETTORI

C. Colosimo Dipartimento di Neuroscienze, AOSP Santa Maria, Terni

A. De Iuliis Dipartimento di Medicina (DiMED), Università degli Studi di Padova

Negli anni '60 sono apparsi i primi studi sulla possibile associazione tra il diabete mellito di tipo 2 (DM2) e malattia di Parkinson (MP), che hanno portato all'affermazione: c'è accordo sul fatto che il "parkinsonismo" è associato ad una prevalenza significativa di diabete mellito (Sandyk, 1993).

Questo sulla base dei seguenti studi:

- nel 1961 Barbeau valutò la tolleranza al glucosio orale di 30 pz con MP e riscontrò una tolleranza glicemica alterata nel 57% di pz;
- in un campione di 80 pz con MP, El'ner e Kandel (1965) hanno riportato una prevalenza dell'83% del metabolismo del glucosio alterato, mentre Boyd (1975) ha rilevato che il 50% di MP pz ha un test di tolleranza al glucosio alterato;
- Lipman et al. (1974) hanno riscontrato una prevalenza del 52,4% di diabete in un gruppo di 63 casi consecutivi di pazienti parkinsoniani.

In quegli anni erano apparsi altri studi sull'effetto iperglicemico di DOPA e dopamina:

- la MP è stata associata ad un aumento dell'incidenza di intolleranza al glucosio (El'ner e Kandel, 1965);
- la terapia con L-dopa può ridurre la tolleranza al glucosio (Sirtori et al., 1972; Hakanson; 1967);

- altri studi successivi hanno confermato che la levodopa induce iperglicemia e iperinsulinemia (Van Woert e Mueller, 1971);

- il diabete altera il metabolismo delle monoamine cerebrali nel ratto e nell'uomo (Sandyk 1984; Chu et al, 1986; Trulsson et al 1986; Lackovic e altri, 1990).

Ad oggi, vari studi epidemiologici suggeriscono poi come il DM2 sia un fattore di rischio per la MP (Tabella):

- studi caso-controllo indicano che il DM2 è associato ad un aumentato rischio di MP in alcuni gruppi etnici tra cui il danese, cinese e taiwanese (Schernhammer et al., 2011; Sun et al., 2012; Wahlqvist et al., 2012);
- allo stesso modo, un'associazione positiva tra MP e DM2 è stata indicata in ampi studi di coorte; inoltre il 62% dei pazienti con MP con demenza è insulino-resistente (Bosco et al., 2012; Hu et al., 2007; Xu et al., 2011).

Non tutti gli autori hanno però confermato questi dati: ad esempio, alcuni hanno riscontrato:

- associazione inversa (D'Amelio et al. 2009; Lu et al., 2014);
 - nessuna associazione (Palacios et al., 2011; Savica et al., 2012).
- I risultati conflittuali tra questi studi epidemiologici possono in parte essere dovuti a:

Study	Study design	Main results
Hu et al. (2007)	Prospective, cohort study, Finnish population	Diabetes is associated with a higher than 50% increased risk of PD in men and women.
Driver et al. (2008)	Prospective, cohort study, USA	Diabetes is associated with an increased risk of PD in men.
Xu et al. (2011)	Prospective, cohort study, USA	Diabetes is associated with a 40% increased risk of PD.
Schernhammer et al. (2011)	Case-control, Danish population	Diabetes is associated with a 36% increased risk of PD, especially younger onset PD.
Bosco et al. (2012)	Case-control, Italian population	PD patients with dementia are two times more likely to have insulin resistance than patients with PD.
Sun et al. (2012)	Retrospective, case-control, Chinese population	Diabetes is associated with an increased risk of PD. Association is stronger in women and younger patients.
Wahlqvist et al. (2012)	Case-control, Taiwanese	Treatment with metformin-sulfonylurea is associated with a reduced risk of PD.
Cereda et al. (2012)	Retrospective, case-control	Onset of diabetes before onset of PD is associated with more severe symptoms and reduced efficacy of levodopa therapy.
Kotagal et al. (2013)	Case-control	PD patients with diabetes exhibit greater postural instability and gait difficulty.
Santiago and Potashkin (2013a), Santiago et al. (2014)	Network analysis	PD and diabetes share molecular networks.
Gutman et al. (2014)	Case-control	Diabetes is associated with severe cognitive impairment in PD.
Yus et al. (2016)	Meta-analysis	Diabetes is associated with a 38% increased risk of PD.
Yang et al. (2017)	Retrospective, case-control, Chinese	Diabetes is associated with a 23% increased risk of PD, especially in females.

Tabella sinottica degli studi di correlazione tra diabete mellito e malattia di Parkinson (Santiago et al. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2017)

- eterogeneità degli studi pubblicati: caso controllo vs. coorti;
- metodo di definizione della MP;
- metodo per definire il diabete (self-report, cartelle cliniche o misurazioni glicemiche formali di insulina);
- durata della diagnosi di DM2 (De Pablo-Fernandez et al., 2017; Xu et al., 2011).

Nell'ultimo decennio vi è stato un nuovo interesse nello studio dei rapporti tra MP e diabete, supportato dall'ipotesi che alcuni farmaci antidiabetici di nuova generazione possano avere un'azione di modificazione della storia naturale della MP.

Studi recenti hanno infatti dimostrato che:

- i farmaci antidiabetici come la metformina, inclusa la sulfonilurea e l'exenatide, possono indurre la neuro protezione nei modelli sperimentali di MP (Aviles-Olmos et al., 2013). L'exenatide in particolare agisce sul recettore della molecola GLP-1: il GLP-1 ha anche proprietà simili al fattore di crescita insulino-simile e ha dimostrato di ridurre una serie di processi degenerativi;
- i pazienti con inibitori della dipeptidil peptidasi-IV (DPP-IV) hanno un rischio più basso di sviluppare MP (Svenningsson et al., 2016);
- la presenza di DM2 è stata associata a sintomi più gravi della MP e ad una progressione accelerata della malattia (Cereda et al., 2012; Giuntini et al., 2014);
- nei pazienti con MP con DM2 (Scheuing et al. 2013) sono stati osservati ricoveri ripetuti in degenza e una durata più lunga del ricovero ospedaliero;
- l'insulino-resistenza, che è un fenomeno caratteristico del DM2, è associata ad un aumentato rischio di demenza nella MP (Bosco et al., 2012);
- il DM2 contribuisce all'instabilità posturale e alle difficoltà della marcia nella MP (Kotagal et al., 2013).

Alla luce degli studi descritti, un recente trial clinico controllato del gruppo del National Hospital di Londra (Athauda et al, Lancet, 2017) condotto in pazienti parkinsoniani in fase intermedia di malattia, ha valutato in clinica l'effetto neuro-protettivo dimostrato dall'exenatide nei modelli animali di MP. I risultati positivi dello studio hanno contribuito a rafforzare il possibile ruolo clinico della relazione DM2-MP e ad aprire nuovi scenari terapeutici per la MP.

Bibliografia

- Sandyk R. *International Journal of Neuroscience*. 1993; 69: 123-130.
- Barbeau A. *Union Medicale Canada*. 1961; 90: 147-151.
- El'ner A M & Kandel E I. *ZH Nervopatol Psikiat IM SS Korsakova*. 1965; 65: 46-50.
- Boyd A. et al. *Journal of Clinical Endocrinology and metabolism*. 1971; 33: 829-837.
- Lipman I J. et al. *Journal of Chronic Disease*, 1974; 27: 573-579.
- Sirtori C R. et al. *New England Journal of Medicine*. 1972; 287: 729-733.
- Hakanson R. et al. *European Journal of Pharmacology*. 1967; 1: 114-119.
- Van Woert M H & Mueller P S. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1971; 12: 360-367.
- Sandyk R. *International Journal of Neuroscience*. 1984; 43: 9-14.
- Chu P C. et al *Diabetes*. 1986; 35: 481-485.
- Trulsson ME, et al *Journal of Neurochemistry*. 1986; 46: 1068-1072.
- Lackovi Z et al. *Journal of Neurochemistry*. 1990; 54: 143-7147.
- Schernhammer E et al. *Diabetes Care*. 2011; 34: 1102-1108.
- Sun Y, et al. *Diabetes care*. 2012; 35: 1047-1049.
- Wahlqvist M L. et al. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2012; 18: 753-758.
- Bosco D. et al *Journal of Neurological Sciences*. 2012; 315: 39-43.
- Hu G. et al. *Diabetes Care*. 2007; 30: 842: 846.
- Xu Q. et al. *Diabetes Care*. 2011; 34: 910-915.
- D'Amelio M. et al. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2009; 15: 660-664.
- Lu L et al. *PlosOne*. 2014. 9: 1-12.
- Palacios N. et al. *Movement Disorders*. 2012; 26: 2252-2259.
- Savica R. et al. *Movement Disorders*. 2012; 27: 974-979.
- De Pablo-Fernandez E. et al. *Acta Neurol Scand*. 2017; 136: 732-736.
- Aviles-Olmos I. et al. *Brain*. 2013; 136: 374-384.
- Svenningsson P. et al. *Movement Disorders*. 2016; 31: 1422-1423.
- Cereda E. et al. *Neurology*. 2012; 78: 1507-1511.
- Giuntini M, et al. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2014; 20: 671-672.
- Scheuing N, et al. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2013; 19: 687-692.
- Kotagal V, et al. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2013; 19: 522-526.
- Athauda D. et al. *The Lancet*. 2017; 390: 1664-1675.
- Santiago et al. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2017; 394: 1-16.

A CONCEPTUAL MODEL OF SYSTEM NUTRITION

F. Virgili Primo Ricercatore, Consiglio per la Ricerca in Agricoltura e l'Analisi dell'Economia Agraria (CREA), Roma

La nutrigenomica è una branca della scienza della nutrizione che può essere definita come “lo studio dell’interazione tra alimentazione e genoma” e che sta mettendo a dura prova alcuni temi di nutrizione più classica o se preferiamo tradizionale. In particolare, risulta sempre più evidente che esistono numerosi profili genetici (ed epigenetici) specifici che sono associati a una diversa “reattività” nei confronti di stimoli nutrizionali e ad un diverso rischio di patologie con una componente nutrizionale. Specularmente, è stato dimostrato che diverse molecole di interesse nutrizionale sono in grado di modulare l’espressione di diversi geni e diversi percorsi di segnalazione cellulare.

L’approccio integrato (*system biology*) nella ricerca richiede che vengano considerate e valutate le interazioni tra numerose e diverse “complessità” tra cui risultano rilevanti la complessità del profilo genetico individuale, la complessità derivata da eventuali modifiche epigenetiche anche a livello trans-generazionale. A queste si aggiungono le complessità intrinseche dei percorsi metabolici e dell’interazione microbioma-ospite e infine la variabilità della matrice alimentare assieme ad altri fattori ancora poco definiti.

Uno degli obiettivi più stimolanti della scienza della nutrizione più moderna è tentare di “spiegare” questa complessità ed ottenere dati che possano consentire la comprensione del ruolo dell’alimentazione e dello stile di vita nella salute dell’uomo per poter fornire, in un futuro non molto prossimo, raccomandazioni indirizzate non solo alla popolazione, ma ai singoli individui in modo (quasi) “sartoriale”.

In termini storici, possiamo considerare che la comunità di ricerca ha contribuito in modo significativo all’eliminazione virtuale delle patologie da carenza specifiche quali ad esempio, beriberi, rachitismo, pellagra e scorbuto. Tuttavia, il successo di questi interventi ha contribuito alla convinzione che singoli o pochi micronutrienti possono alleviare o eliminare la crescita e le menomazioni cognitive o prevenire lo sviluppo di altre patologie croniche come l’obesità e il diabete. Inoltre, molti studi nutrizionali sono stati caratterizzati dal reclutamento di troppi pochi partecipanti, e dall’utilizzazione di un numero limitato di marker molecolari e *endpoint* fenotipici. La mancanza di analisi che consentissero la caratterizzazione genetica o la localizzazione geograficamente specifica, accompagnata da un’analisi insufficiente dei fattori ambientali che possono influenzare la fisiologia. Tipicamente, gli studi sono stati condotti indipendentemente da altri interventi con design o *endpoint* diversi, ostacolando la generazione di conoscenze per migliorare o mantenere la salute tra diverse popolazioni genetiche o culturali e per consumatori e pazienti come individui.

Tali “debolezze” della ricerca e dei risultati ottenuti sono confermati dai dati epidemiologici sull’incidenza del diabete, obesità e altre malattie legate allo stile di vita parallelamente in presenza di quasi 1 miliardo di persone prive di una qualità nutrizionale sufficiente a raggiungere il pieno sviluppo fisico e cognitivo.

I limiti della ricerca nutrizionale “classica” sono stati ampiamente riconosciuti e pubblicizzati alla fine del secolo scorso (Kaput et al., 2005) che è stato caratterizzato dallo sviluppo e uso di nuove metodologie di fenotipizzazione, di modelli di studio ottimizzati e dall’integrazione di dati genomici. Questi progressi ora consentono di affrontare e chiarire le in-

terazioni tra salute e cibo a più livelli di complessità biologica, e la possibilità di progettare strategie nutrizionali per mantenere la salute e ritardare o prevenire l’insorgenza di malattie legate allo stile di vita. Il risultato di questi sviluppi ha portato a perfezionamenti del pensiero e delle strategie meglio riassunti come “System nutrition-nutrizione sistemica” (van Ommen 2004, Kaput et al., 2014) (<http://tinyurl.com/onosror>).

Possiamo definire due punti fondamentali:

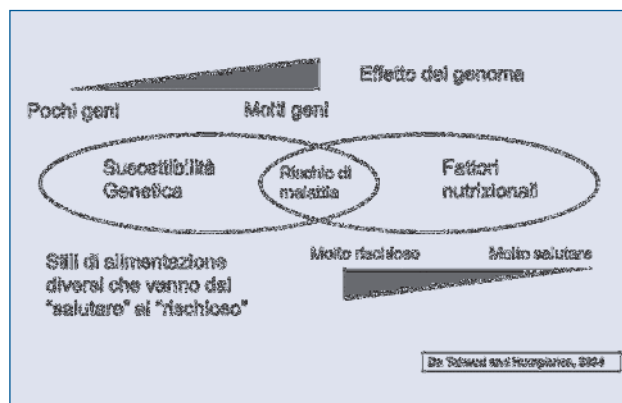
- La nutrizione sistemica riconosce intrinsecamente che l’ambiente influenza il sistema biologico. Misurare le variabili ambientali è stato generalmente limitato alla dieta e occasionalmente selezionato altre variabili di stile di vita come l’attività. La qualità nutrizionale è fortemente influenzata dal suolo e dai climi in cui il cibo viene coltivato e da dove e come viene trasportato e immagazzinato. L’accessibilità e il prezzo del cibo influenzano anche in modo differenziale l’apporto di nutrienti attraverso lo spettro socio-economico. Inoltre, il sistema di produzione alimentare è ora globale e ciascuno di questi fattori influenza separatamente e in modo interattivo il nostro ambiente alimentare locale. La crescente consapevolezza che il cambiamento climatico e la crescita della popolazione sta già mettendo in discussione la nostra capacità di produrre abbastanza alimenti nutrienti ora e nei prossimi decenni ha scoperto la necessità di collegare la ricerca nutrizionale di base alla rete del sistema di approvvigionamento alimentare (Kaput et al., 2015).
- la salute viene definita dall’OMS come una condizione di completo benessere fisico, mentale e sociale e non la semplice assenza di malattia. Questa definizione inquadrava la ricerca nutrizionale e biomedica verso un obiettivo irraggiungibile della perfezione in tutte le fasi della vita. Nel 2011 è stata proposta una definizione più nuova e più sfumata: la salute è la capacità di adattamento fisico, cognitivo e sociale ai continui cambiamenti nell’ambiente (Huber et al., 2011), un concetto esteso alla flessibilità metabolica (van Ommen et al. 2014) e i diversi approcci sperimentali che sono usati per valutare la capacità di mantenere l’omeostasi in presenza di stimoli nutrizionali (Stroeve et al., 2015). Questi nuovi approcci sono fondamentali per lo sviluppo della conoscenza in tema di nutrizione, ma anche per lo sviluppo di nuove combinazioni di alimenti che possono essere funzionali ad affrontare i cambiamenti nel sistema alimentare causati dagli eventi climatici e dalla crescita della popolazione umana.

In conclusione possiamo considerare sulla base del proprio patrimonio genetico ciascuno di noi ha una caratteristica suscettibilità al rischio di malattia. Nel corso della vita, ognuno è esposto ad un ambiente in cui l’alimentazione gioca un ruolo primario e che può essere caratterizzato da un diverso profilo di “salubrità”.

Nell’interazione tra profilo genetico e stile di vita esiste uno spazio di sicurezza in cui ciascun individuo, in virtù delle scelte che opera, è relativamente poco esposto a rischio di malattie degenerative (vedi figura).

Bibliografia

- Kaput J, Ordovas JM, Ferguson L et al (2005) The case for strategic international alliances to harness nutritional genomics for public and personal health. *Br J Nutr* 94: 623-632.



- Van Ommen B (2004) Nutrigenomics: exploiting systems biology in the nutrition and health arenas. *Nutrition* 20: 4-8.
- Kaput J, van Ommen B, Kremer B et al (2014) Consensus statement—understanding health and malnutrition through a systems approach: the ENOUGH program for early life. *Genes Nutr* 9: 378.
- Kaput J, Kussmann M, Mendoza Y et al (2015) Enabling nutrient security and sustainability through systems research. *Genes Nutr* 10:12.
- Huber M, Knottnerus JA, Green L et al (2011) How should we define health? *BMJ* 343:d4163.
- Van Ommen B, van der Greef J, Ordoñez JM, Daniel H (2014) Phenotypic flexibility as key factor in the human nutrition and health relationship. *Genes Nutr* 9: 423.
- Stroeve J, van Wietmarschen H, Kremer B et al (2015) Phenotypic flexibility as a measure of health: the optimal nutritional stress response test. *Genes Nutr* 10:13.



DIABETES AND THE POSITIVE ROLE OF MEDITERRANEAN DIET

E. Urso U.O. Endocrinologia, Malattie Metaboliche, Dietetica e Nutrizione Clinica, Ospedale A. Perrino, Brindisi

The aim of the below analysis is to identify specific dietary strategies that optimize improvements in risk factors for type 2 diabetes, hence to reduce the risk of being affected by it. We can start with a simple question: what are the primary goals of nutrition?

- Obtaining and keeping blood glucose close to the standard in order to prevent hyper-hypoglycaemia and the development of chronic complications.
- Preventing and treating acute complications, aiming to compare meals to the insulin therapy or oral therapy and physical exercise.

To begin is crucial to lose weight: a reduction of 10% in weight in 3/6 months is necessary to improve metabolic control and to reduce drugs and chronic complications. Obviously, it is very important to have a good balance between healthy diet and physical exercise.

Thanks to diet we can also:

- Improve lipid profile;
- Improve blood pressure
- Reduce drugs consumption
- Reduce comorbidity

We can use two different strategies:

Control intake of calories and saturated fat: it allows not to distort the patient's habits. It is very simple, but not flexible (Diet exchange lists);

Carb Counting: to estimate the exact amount of carbs in each meals and to set the right therapy.

It's very important to respect a healthy and personalized diet with behavioral strategies and an active lifestyle.

The diet exchange list is one of the most popular practice that implies the use food alternatives within the diet. For example, if we have 80 grams of pasta in the customized diet we can make an isoglucid substitution and choose the correct amount of alternative goods such as bread or potatoes. We can apply the same approach with proteins and fats.

By doing so, the patient keeps the nutrient intake constant, with a variety of choices. This practice is really useful for patients with both type 1 and 2 diabetes: for the first category, it helps to enhance insulin therapy, whereas the second one can develop a better knowledge of nutrition management.

The carb counting, instead, is very useful for the obese. It is

essential a strong commitment from the patient in order to have the best outcome from this diet. The patient has to record the food taken and calculate the calories eaten. He also has to follow a proper training to develop skills that enable him to make healthy choices. The carbo counting diet has been recognized as the most effective glycemic control strategy.

REDUCES OF CARBOHYDRATES	
IMPROVED FASTING INSULIN, INSULIN RESISTANCE AND GLYCAEMIC STATUS, IRRESPECTIVE OF WEIGHT CHANGE	
CAN BE ACHIEVED VIA EXPLICIT CARBOHYDRATE REDUCTION OR ALTERING DIETARY PATTERN	INCREASED FATIGUE COULD RESULT IN REDUCED DESIRE TO COMPLETE PHYSICAL ACTIVITY
FACILITATES REDUCTION IN HEPATIC FAT	MAY BE DIFFICULT TO FOLLOW LONG TERM DUE TO THE REQUIRED CARBOHYDRATE RESTRICTION
FACILITATES REDUCTION IN INFLAMMATION	REDUCED INTAKE OF FIBRE AND PHYTOCHEMICALS IF VEGETABLE INTAKE NOT SUITABLY INCREASED
SEVERAL DIET STRATEGIES AVAILABLE TO ACHIEVE REDUCED CARBOHYDRATE ALLOWING INDIVIDUALISATION OF THE DIET TO THE PATIENT	MORE RESEARCH NEEDED TO SUPPORT THEIR USE IN YOUTH
GREATER SHORT TERM WEIGHT LOSS	

The current literature indicates that dietary action can lead to weight loss when adherence is high. Moreover, a diet that reduces carbohydrates may also improve other risk factors such as insulin resistance and hyperglycemia. Although further research is needed to confirm this finding, reduced carbohydrate diets may include a) a very low-carbohydrate diet, b) a very low-energy diet, c) a lower-glycemic-index diet, and/or d) an intermittent fasting diet. This variety of dietary strategies provides doctors with multiple options to be recommended to young people with risk of type 2 diabetes. However, these findings are in contrast with current guidelines for the prevention of type 2 diabetes in adults which recommends a low-fat and high-carbohydrate diet.

In the past couple of decades, evidence from prospective observational studies and clinical trials has converged to support the importance of individual nutrients, foods, and dietary patterns in the prevention and management of type 2 diabetes. The quality of dietary fats and carbohydrates consumed is more important than the quantity of these macronutrients. Diets rich of wholegrains, fruits, vegetables, legumes, and nuts, the moderate consumption of alcohol, and the low in-

- the high consumption of olive oil, legumes, unrefined cereals, fruits, and vegetables;
- moderate to high consumption of fish;
- moderate consumption of dairy products (mostly as cheese and yogurt), and wine;
- low consumption of non-fish meat products.

There is evidence that the Mediterranean diet reduces the risk of several chronic diseases.

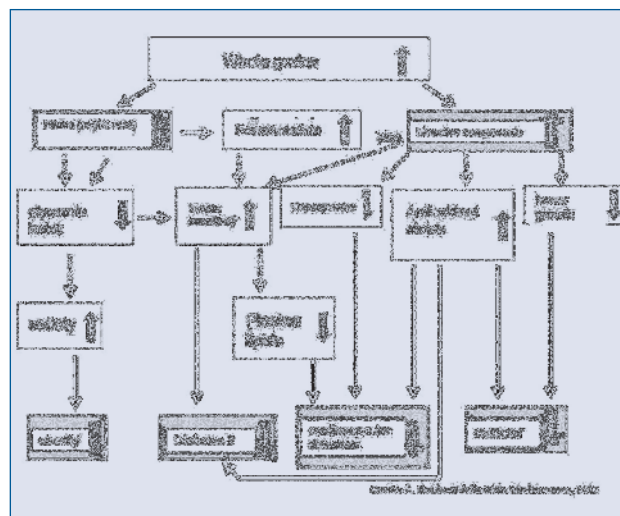
There is currently no evidence to suggest the use of low carbohydrate diets, or a restriction below 130 g / day in diabetics. Vegetables, fruit and whole grains must be part of the diet for patients with type 1 and type 2 diabetes.

Numerous evidence showed that a proportional reduction of saturated fat brought a decrease of cardiovascular risks. In the diabetic population, the reduction in plasma cholesterol levels has resulted in a response to lower cardiovascular events than in the general population.

Cholesterol intake with diet should be less than 300 mg / day and should be further reduced (<200 mg / day) if plasma level is high. Saturated fat intake should be <10% of daily caloric intake and a further reduction is recommended for patients with high LDL cholesterol (<8%).

An adequate intake of polyunsaturated fatty acids can be obtained omega 3 consuming fish at least three times a week and two vegetables with green leaves daily.

In the case of poor tolerance to the absorption of such quantities of fiber, it should not be lower than the recommended assumption for the general population (14 g / 1000 kcal).



AGE is responsible for onset of certain diseases and increasing the risk of complications, it can be seen in patients with diabetes, especially with complications. Intracellular accumulation of AGE alters the cytoplasmic and nuclear proteins, including the proteins involved in regulating gene transcription. Finally, the AGE-RAGE interaction triggers intracellular signaling, including nuclear activation factor-kB (NF-kB), with pro-inflammatory cytokine increase and expression of adhesion molecules, oxidative stress induction, and an increase in ROS at the cytoplasmic level.

The main tissue damages caused by AGEs come from:

- AGE's intracellular build up alters the cytoplasmic and nuclear proteins, including proteins involved in regulating gene transcription.

[illegible]

Advanced glycation end product (AGE) content in commonly consumed foods

Food item	AGE content
Salmon, raw (90 g)	363
Salmon, broiled (10 minutes, 90 g)	1,348
Beef, boiled (1 hour, 90 g)	2,680
Beef, broiled (15 minutes, 90 g)	3,267
Beef, stir fried (20 minutes) and broiled (15 minutes, 90 g)	6,146
Chicken, boiled (1 hour, 90 g)	1,011
Chicken, broiled (15 minutes, 90 g)	5,245
Beans, red kidney, raw (100 g)	114
Beans, red kidney, canned (100 g)	191
White potato, boiled (25 minutes, 100 g)	17
French fries (100 g)	1,512
Brussels (100 g)	236
Tomato (100 g)	21
Apple (100 g)	13

The continuous generation of AGEs can lead to a sustained expression of proinflammatory mediators, causing a vicious cycle that can bring to an inflammation sites.

Dietary restriction of AGE: Biological effects

Animal studies

Prevents/Improves:

Insulin resistance
Abdominal obesity/body weight
Diabetes mellitus type 2
Diabetic nephropathy
Diabetic-impaired wound healing

Extends life span Human studies Healthy subjects78-80

↓ Basal oxidative stress
↓ Inflammation
↓ Serum AGEs
Improves markers of insulin resistance
↓ Serum AGEs
↓ Inflammation
Improves vascular function and insulin resistance

Bibliografia

- Linee guida ADA
- Standard Italiani per la Cura del Diabete - 2016
- La Terapia Medica Nutrizionale nel Diabete Mellito 2016 - ADI, AMD, SID
- Palimeri S et al. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy 2015
- LANCET Vol 383 June 7, 2014, Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies Sylvia H Ley, Osama Hamdy, Viswanathan Mohan, Frank B
- Caretto A. Nutrienti della Dieta Mediterranea, 2012
- Ministero delle Politiche Agricole e Forestali, Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione. Linee guida per una sana alimentazione italiana
- The Effectiveness of Different Diet Strategies to Reduce Type 2 Diabetes Risk in Youth Megan L. Gow 1,2,*, Sarah P. Garnett 1,2, Louise A. Baur 1,2 and Natalie B. Lister 1,2 1 The Children's Hospital at Westmead, Westmead 2145, Australia
- American Diabetes Association. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. Diabetes Care 2002; 25 (Suppl 1): S50-60. American Diabetes Association
- Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications Diabetes Care 2003; 26 (Suppl 1): S51-61
- American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations. Diabetes Care 2005; 28: S1-79



FROM HEALTHY DIET TO MEDITERRANEAN SUSTAINABLE DIET

E. Russo Nutritional Biologist, Terni

The obesity is considered an important epidemic disease. According to WHO over 50% of people are overweight and over 20% of people are obese in European Regions. So we must prevent malnutrition in excess and in defect, to not lead to metabolic diseases, chronic diseases, anorexia, cardiovascular diseases (CVD). The solution is the Mediterranean Diet, discovered by Ancel Keys in the 60's^[1]. During this study Keys enrolled 16 cohorts, in seven Countries, in four regions of the world (**United States, Northern Europe, Southern Europe and Japan**). One cohort is in the United States, two cohorts in Finland, one in the Netherlands, three in Italy, five in Yugoslavia (two in Croatia, and three in Serbia), two in Greece, and two in Japan. The *Seven Countries Study* has continued for more than 50 years. A lot of results came from *Seven Countries Study*, some finding are^[1]:

1. the relative risks of CHD (Coronary Heart Disease) mortality in relation to serum cholesterol level were similar in the different cohorts. Large differences in absolute CHD risk were observed among the cohorts, with high absolute risks in northern Europe and the United States and low absolute risks in Mediterranean southern Europe and Japan.
2. The results after 10 and 25 years of follow-up showed that the relative risks from blood pressure level are similar across

cohorts, while at the same level of blood pressure the absolute risks of CHD mortality are different. High absolute risk was present in Northern Europe and the United States and low risk in Mediterranean Southern Europe and Japan.

3. The average saturated fat intake, average serum cholesterol level and 10-year CHD mortality rates in the 16 cohorts were strongly correlated, that is also related to fish daily consumption: the Finnish, Dutch and Italian cohorts showed that men eating fatty fish (e.g. mackerel and herring) had a 34% lower 20-year CHD mortality risk compared to those eating no fish.

From these evidences in 1995 was born the first Traditional Healthy Mediterranean Diet Pyramid, which represents the results from *seven countries study* and other studies that came from it. This model had some "limits": not culturally acceptable by every Country, not economically fair and affordable by everyone, not accessible to everyone, it did not consider the socio-cultural impact, it did not consider the environmental impact and it did not consider food security.

The "natural History" of Mediterranean Diet Pyramid shows in the 2009-10 the change from Traditional Healthy Mediterranean Diet to "Mediterranean Diet: a lifestyle today"^[12] (Figura 1). The base of this new Pyramid there are Regular physical

activity, adequate rest, conviviality, biodiversity and seasonality, traditional local and eco-friendly products, culinary activities, in the next step there are water and infusions and so on.

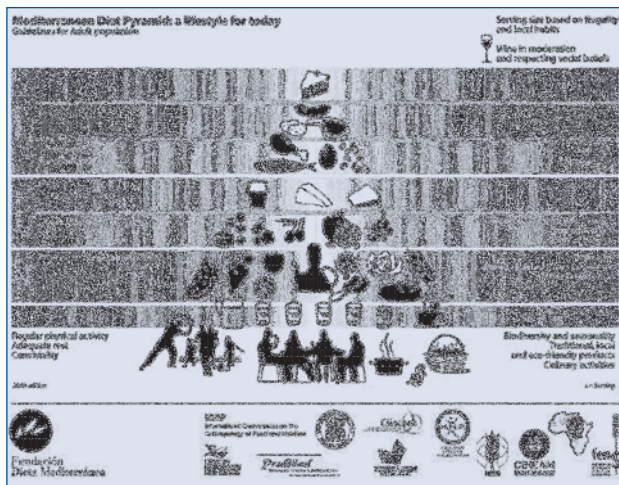


Figura 1. Mediterranean diet pyramid: a lifestyle for today

At the end of 2010, the Mediterranean Diet was registered in the UNESCO Representative List of the Intangible Cultural Heritage of Humanity, and described as follows: *“The Mediterranean Diet - derived from the Greek word **diáita**, way of life - is the set of skills, knowledge, rituals, symbols, and traditions, ranging from the landscape to the table, which in the Mediterranean basin concerns the crops, harvesting, picking, fishing, animal husbandry, conservation, processing, cooking, and particularly sharing and consuming of food”*. In 2009-10 the “Mediterranean Diet: as a lifestyle for today”, changed again in Mediterranean Sustainable Diet after considering environmental, socio-cultural, economy, health and nutrition impacts (Figura 2). According to FAO *“Sustainable diets are those diets with **low environmental impacts** which contribute to food and nutrition **security** and to healthy life for present and future generations. Sustainable diets are protective and respectful of **biodiversity** and **ecosystems**, culturally acceptable, accessible, economically fair and affordable; nutritionally adequate, safe and healthy; while optimizing natural and human resources”*.

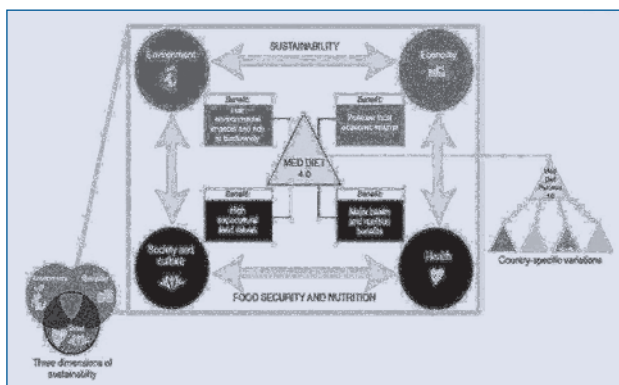


Figura 2. The Med Diet 4.0 framework that applies the principles of sustainability of the Mediterranean diet

The MedDiet 4.0 (Figura 2) focuses on four important concepts: Environment, Economy, Society and Culture, Health. These are related between them by food security and nutrition, sustainability. From MedDiet 4.0 comes MedDiet Pyramid 4.0 country-specific. MedDiet 4.0 contributes in four sustainable benefits^[3].

FIRST BENEFIT: MAJOR HEALTH AND NUTRITION BENEFITS

Since the pioneer *Seven Countries Study* by A. Keys^[1], much scientific evidence has highlighted the protective effect of the Mediterranean diet on CVD and its health benefits in preventing a number of chronic and degenerative diseases. The Mediterranean Diet lowers incidence of metabolic syndrome and DM2, reduces risk of developing various type of cancers (stomach, colorectal, pancreas, etc), influences positively the ageing process by delaying the evolution of cognitive decline linked to dementia and Alzheimer's disease. The Mediterranean diet may positively influence the ageing process^[4] by delaying the evolution of cognitive decline linked to Alzheimer's disease^[5] and vascular dementia, which is often documented a long time before the clinical diagnosis of dementia^[6]. The Mediterranean diet appears to have numerous other health advantages that are still under study, such as lower peripheral artery disease^[7], decreased inflammation and improved endothelial function^[8] and improves respiratory fitness and immunity. Mediterranean Diet contributes to improve quality of life and nutritional quality of diet.

SECOND BENEFIT: LOCAL ECONOMIC RETURNS

Mediterranean Dietary Pattern is known around the world thus, the Mediterranean diet, may become a catalyst for sustainable development of Mediterranean small rural areas particularly for North African and Near East countries, especially through the valorization of typical and traditional Mediterranean food products^[9]. This requires the valorization of local food products and empowerment of their producers. Promoting the Mediterranean diet by the frugality that is at its core, as a traditionally “food-saving culture”, can contribute to reducing the amount of food waste. This way could be linked to legislative returns like laws about labelling and food security.

THIRD BENEFIT: HIGH SOCIOCULTURAL FOOD VALUE

In the Mediterranean cultures, eating is important over and above the physiological need for energy^[10]. Family and communal meals are a moment of conviviality and importance, as well as fun and pleasure (more or less explicit), and represent a daily opportunity for social exchange and communication. The Mediterranean diet is a concept that embraces biodiversity, sustainability, quality, palatability, health and cultural heritage. Safeguarding the Mediterranean diet should be the driving force behind responsible, local and sustainable consumption, as a model of a sustainable development. Mediterranean diet means conviviality, cultural heritage and communication because food is the new way of communication, through social network for example. The Mediterranean Diet is an expression of the diversity of Mediterranean food cultures, acknowledged as equivalent to the Mediterranean cultural food systems or Mediterranean culinary systems. Thus, the Mediterranean diet is a complex web of socio-cultural aspects, and must always be considered as an integral part of interdependent Mediterranean food system.

FOURTH BENEFIT: LOWER ENVIRONMENT IMPACT

The Mediterranean basin has long been identified as a ‘hotspot’ of biodiversity, an area featuring exceptional concentrations of endemic species and experiencing exceptional loss of habitat^[11].

The Mediterranean diet encourages the use of a wide range of cereals, fruits and vegetables, not only cultivated products but also wild species, safeguarding and promoting the Mediterranean diet is of paramount importance for the conservation of the rich biological diversity in the region.

So we must consider Mediterranean Diet not only as a healthy diet, but also as a sustainable diet in the context of Mediterranean sustainable food systems. It also, through MetDiet 4.0, takes into account the identity and diversity of food cultures and systems, expressed within the notion of the Mediterranean diet, across the Mediterranean region and in other parts of the world.

Bibliography

- 1 A. Keys, "Coronary heart disease in seven countries," *Circulation*, 1970.
- 2 S. Dernini and E. Berry, "Mediterranean diet: from a healthy diet to a sustainable dietary pattern," *frontiers in nutr*, 2015.
- 3 S. Dernini, E. Berry and L. Serra-Majem, "Med Diet 4.0: the Mediterranean diet with four sustainable benefits," *Public Health Nutrition*, 2016.
- 4 A. Trichopoulou, A. Kyzozis and M. Rossi, "Mediterranean Diet and cognitive decline over time in an elderly Mediterranean population," *Eur J Nutr*, 2015.
- 5 B. Singh, A. Parsaik and M. Mielke, "Association of Mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and metaanalysis," *J Alzheimers Dis*, 2014.
- 6 C. Fearat, C. Samieri and P. Barberger-Gateau, "Mediterranean Diet and cognitive health: an update of available knowledge," *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2015.
- 7 E. Nosova, M. Conte and S. Grenon, "Advancing beyond the 'heart-healthy diet' for peripheral arterial disease," *Vasc Surg*, 2015.
- 8 L. Schwingshackl and G. Hoffmann, "Mediterranean dietary pattern, inflammation and endothelial function: a systematic review and meta-analysis of intervention trials," *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2014.
- 9 R. Capone, H. El Bilali and P. Debs, "Mediterranean food consumption patterns sustainability: setting up a common ground for future research and action," *Am J Nutr Food Sci*, 2014.
- 10 E. Berry, Y. Arnoni and M. Aviram, "The Middle Eastern and biblical origins of the Mediterranean diet," *Public Health Nutr*, 2011.
- 11 M. Myers, R. Mittermeier and C. Mittermeier, "Biodiversity hotspots for conservation priorities," *Nature*, 2000.



PULSES CONSUMPTION IN NON-INSULIN-TREATED PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES: COGNITIVE SURVEY

R. Parisella *Diabetes Unit, San Camillo - Forlanini, Hospital Rome*

Pulses are a rich source of protein and essential amino acids and they make together with cereals a complete meal; they are also a good supply of carbohydrates and micronutrients, as well as high quality dietary fibres¹. The most significant groups across the world of pulses are lentils, beans, chickpeas, peas, broad beans, soy beans, vetches, lupines.

Grain pulses world production is constantly increasing from 2000 and it has reached 76.8 million tons in 2014². The world largest pulses producer is Asia that provided in the 20-year period 1993-2013 an amount about 4 times higher than Europe¹. In Italy, the evolution of pulses consumption has followed the negative trend of the more advanced Countries; in the post-war years, the dried legumes per capita annual consumption amounted to 20 kg while the cereals consumption was 105/115 Kg and meat consumption of about 15 Kg. In the five-year period 2010/15 the average per capita annual consumption of cereals and meat have been of 175 Kg and 80 Kg while consumption of dried pulses stood to 1.5/2 Kg³.

In the Italian food pyramids³ pulses are placed together with meat, fish and eggs.

The Italian Society of Human Nutrition (SINU) has increased the portion of pulses to 150 g for fresh pulses and 50 g for dried (compared to 100 g and 30 g of the LARN previous version)⁴. Top 10 reason to eat pulses are that they have low fat, low sodium, they are a good source of iron, a high source of protein, an excellent source of fiber, an excellent source of folate, a high source of potassium, they have a low glycemic index, they are cholesterol and gluten free¹. (Table I) Pulses are between low GI foods (55 or less)⁶.

The glycemic response (peak and area under the curve) to pulses is at least 45% lower than that of other carbohydrate-containing foods such as cereals, grains, pasta, biscuits, and tuberous vegetables⁷.

The estimated number of people (20-79 years) with diabetes worldwide in 2040 will increase of about 54%, passing from 415 to 642 million.

Nowadays 1 in 11 adults have diabetes (415 million), 46.5%

of adults with diabetes are undiagnosed, 12% of global health expenditure is spent on diabetes (\$673 billion). 1 in 7 births is affected by gestational diabetes, three quarters of people with diabetes live in low and middle income countries, 542,000 children have type 1 diabetes. Every 6 seconds a person dies from diabetes (5.0 million deaths) and by 2040, 1 adult in 10 (642 million) will have diabetes⁸.

The main "Diabetes Care Guidelines" state that vegetables, pulses, fruits and all grains must be an integral part of the patients diet with type 1 and type 2 diabetes^{9, 10, 11}; when the carbohydrate intake is at the upper limit of the recommended amounts it is important to recommend high-fiber foods with a low glycemic index and 4 servings per week of pulses are recommended¹¹.

The goal of our project is:

- verifying the habit of pulses consumption in a type 2 adult diabetics population followed by ambulatory care;
- the development of an individual and group educational pathway that supports patient adherence to a nutritional medical therapy that involves an increase in pulses consumption;
- verifying the effects of educational intervention on the anthropometric and biochemical routine parameters used in clinical follow-ups.

MATERIALS AND METHODS

123 patients from the clinics of the San Camillo-Forlanini Diabetology Unit in Rome have been taken into consideration. The study included non-insulin-treated patients with type 2 diabetes, BMI between 20 and 43 kg/m² and aged between 45 and 90 years. Patients follow a personalized diet.

Anamnesis, anthropometric data (weight, height, Body Mass Index [BMI]) and hematochemical values (HbA1c, total cholesterol, HDL and LDL) have been collected.

A questionnaire was administered (Attachment 1) to assess both the degree of knowledge from a nutritional point of view and the habit of eating legumes. The collected data have been processed in an Excel spreadsheet. (Table II)

RESULTS

The sample consists of 123 patients, including 57 women and 67 men.

Women have a mean age of 69, mean BMI (Body Mass Index) of 28.4 kg/m², mean HbA1c of 49 mmol/mol (6.6%), mean total cholesterol of 187 mg/dL.

Men have a mean age of 67 years, mean BMI of 29.0 kg/m², mean HbA1c of 52 mmol/mol (6.9%), mean total cholesterol of 168 mg/dL.

Questionnaire analysis found that 58% of consumers believe that proper nutrition, drug therapy and physical activity are important in diabetes therapy; 31%, instead, argues that only a right diet is important, 6% only physical activity and 5% only drug therapy.

It has emerged that patients who eat outside the home, three to seven times a week (19%), have an average age of 57; those who eat at home have an average age of 74 (47%); while those who eat outside the home once or twice a week (34%) have an average age of 66.

The statistical analysis shows that 34% eat away from home once or twice a week and have an average of HbA1c 48 mmol/mol (6.5%), 19% eat away from home from 3 to 7 times a week and have 55 mmol/mol (7.2%) HbA1c, 47% eat at home and have 52 mmol/mol (6.9%) HbA1c.

13% of the sample would excluded carbohydrates from the diet while the remaining 87% would not.

The same 13% have a HbA1c of 56 mmol/mol (7.3%) and a total cholesterol of 183 mg/dL, while 87% do not exclude carbohydrates and have HbA1c of 50 mmol/mol (6.7%) and a total cholesterol of 178 mg/dL.

36% of patients consume legumes twice a week, 34% three times, 16% once, 11% never, 3% four or more times a week. 38% of patients consider legumes a single-dish meal, 35% a side dish, 16% a first course and only 11% of the sample think they are a main course.

With respect to legumes benefits knowledge by diabetics, 44% of patients know that legumes are low in fat, rich in fiber and useful in controlling blood sugar, 18% believe that the only benefit is the low fat content, 17% that it is the fiber content, 12% that it is a better blood sugar control, 9% that the only advantage is the complex carbohydrates content.

67% of patients are aware of the fact that they are cholesterol free, 19% are unaware that they contain carbohydrates and proteins, 10% that they contain iron, 4% that they contain fiber too.

Of 123 patients, 33 consume legumes less than twice a week for the following reasons: 43% due to too long preparation, 12% for intestinal disorders, 9% are not aware of the benefits, 6% because they are not welcome to the family, 24% for taste reasons, 6% for difficulty in preparation.

CONCLUSION AND COMMENTS

From the data analysis, we observe that men compared to women have a lower average total cholesterol: 168 vs 187 mg/dL.

The data on the awareness of 58% of the sample about the importance of the synergy between the correct diet, physical activity and pharmacological therapy is comforting.

In line with expectations, older patients eat meals at home and have an average HbA1c of 52 mmol/mol (6.9%), while younger ones eat outside 3 to 7 times a week and have a higher average HbA1c of 55 mmol/mol (7.2 %).

The most relevant data concern the association between

legume consumption three or four times a week and BMI, which was lower (27.4 kg/m²) than that of the remaining sample, which consumes it from zero to twice a week (29.6 kg/m²).

56% of patients have a partial knowledge on the benefits of legumes because they do not know that they contain iron, fiber, carbohydrates and proteins.

27% of patients consume legumes less frequently because they are considered unpalatable and above all because they require a long preparation while only a small percentage of patients declare a reduction in consumption due to intestinal disorders.

Bibliografia

1. Pulses. Nutritious seeds for sustainable future. <http://www.fao.org/3/a-i5528e.pdf>
2. Mipaaf - Ministero delle politiche agricole alimentari e forestali <https://www.politicheagricole.it/flex/cm/pages/ServeAttachment.php/LIT/.../E/pdf>
3. INRAN - Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione <http://www.inran.it/piramide-alimentare/9647>
4. SINU - Società Italiana di Nutrizione Umana http://www.sinu.it-public/20141111_LARN_Porzioni.pdf
5. CREA- Consiglio per la ricerca in agricoltura e l'analisi dell'economia agraria http://nut.entecra.it/646/tabelle_di_composizione_degli_alimenti.html
6. ADA - American Diabetes Association <http://www.diabetes.org/food-and-fitness/food/what-can-i-eat/understanding-carbohydrates/glycemic-index-and-diabetes.html>
7. Jenkins DJ et al. BrMed J. 1980 Aug 30; 281 (6240): 578-80
8. IDF- International Diabetes Federation <http://www.diabetesatlas.org/key-messages.html>
9. ADA - American Diabetes Association Standard of Medical Care in Diabetes 2017 Vol. 40 http://professional.diabetes.org/sites/-professional.diabetes.org/files/media/dc_40_s1_final.pdf
10. Gruppo di studio ADI-AMD-SID "Nutrizione e diabete". La terapia Medica Nutrizionale nel Diabete Mellito. Le raccomandazioni nutrizionali 2013-2014 http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2013/RAC_NUTRIZIONE_DEF_2013-2014.pdf
11. AMD - SID Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2016 http://www.standarditaliani.it/skin/www.standarditaliani.it/pdf/STANDARD_2016_June20.pdf

TABLES

Variety	Protein	Fat	Carbohydrate	Fiber	Kcal
Beans	21.6	2	47.5	17.5	291
Chickpeas	20.3	6.3	46.9	13.6	310
Peanut	21.7	2	48.2	15.7	286
Lentils	22.7	1	51.1	13.8	291
Broad beans	21.3	3	29.7	21.1	224
Soybeans	36.9	19.8	25.2	11.9	487
Vetches	20.9	6.3	46.9	13.6	310
Lupines	16.4	24	7.1	7	134

Table I. Nutrition facts per 100g of the most significant pulses groups⁵

Questions	Answers						Number of patients
	1	2	3	4	5	6	
What do you think is more important in diabetes care?	Proper diet	Increasing physical activity	Pharmacological therapy	All the answers are corrected			
N(%)	58(313%)	7(39%)	6(33%)	72(389%)			123
How many times do you eat away from home during the week?	One or two	Three or four	Five-Six	Never			
N(%)	41(345%)	5(7%)	12(10%)	56(47%)			123
Would you exclude carbohydrates from your diet?	Yes	No					
N(%)	10(13%)	10(13%)					123
How many pulses servings do you eat weekly?	Zero	One	Two	Three	Four or more		
N(%)	14(11%)	19(15%)	44(35%)	42(34%)	4(3%)		123
Pulses are:	A first course	A second course	A side dish	A single-dish meal			
N(%)	20(16%)	12(10%)	42(34%)	47(38%)			123
What are the pulses benefits for diabetic patients?	To help glycemia controlling	They are poor in fats	The presence of food fibers	They contain complex carbohydrates	All the answers are correct		
N(%)	12(10%)	22(18%)	21(17%)	11(9%)	54(44%)		123
What of these claims on pulses are false?	They are rich in iron	They are a good fiber source	They have good percentage of proteins and carbohydrates	They contain cholesterol			
N(%)	13(10%)	25(20%)	23(19%)	30(25%)			123
Why do you eat pulses less than twice a week?	I do not like them	They require a long lasting cooking	I'm not able to cook them	They cause me stomach ache	I didn't know their benefits	My family doesn't like them	
N(%)	2(2%)	14(11%)	2(2%)	4(3%)	2(2%)	2(2%)	53

Table II. Presentation of the cognitive survey on pulses consumption in non-insulin-treated patients with type 2 diabetes

ATTACHMENTS

Attachment 1

Questionnaire

Name

Last name

Age Gender M ☐ F ☐

1) What do you think is more important in diabetes care?

- ☐ A proper diet
- ☐ Increasing physical activity
- ☐ Pharmacological therapy
- ☐ All the answers are corrected

2) How many times do you eat away from home during the week?

- ☐ 1-2
- ☐ 3-4
- ☐ 5-7
- ☐ Never

3) Would you exclude carbohydrates from your diet?

- ☐ Yes
- ☐ No

4) How many pulses servings do you eat weekly?

- ☐ 0
- ☐ 1
- ☐ 2
- ☐ 3
- ☐ 4 or more

5) Pulses are:

- ☐ A first course
- ☐ A main course
- ☐ A side dish
- ☐ A single-dish meal

6) What are the pulses benefits for diabetic patients?

- ☐ To help glycemia controlling
- ☐ They are poor in fats
- ☐ The presence of food fibers
- ☐ They contain complex carbohydrates
- ☐ All the answers are correct

7) What of these claims on pulses are false?

- ☐ They are rich in iron
- ☐ They are a good fiber source
- ☐ They have good percentage of proteins and carbohydrates
- ☐ They contain cholesterol

8) Why do you eat pulses less than twice a week?

- ☐ I do not like them
- ☐ They require a long lasting cooking
- ☐ I'm not able to cook them
- ☐ They cause me stomach ache
- ☐ I didn't know their benefits
- ☐ My family doesn't like them

UNA MELA AL GIORNO TOGLIE IL MEDICO DI TORNO

C. Morresi Dottoranda in Scienze Biomolecolari, Laboratorio di Biochimica della Nutrizione e dello Stress Ossidativo, Dipartimento di Scienze della Vita e dell'Ambiente (DiSVA), Università Politecnica delle Marche, (Univpm), Ancona

Le mele sono il frutto più consumato in molti paesi e fonte di fitonutrienti alimentari biodisponibili. Numerosi studi su modelli animali e in soggetti umani confermano i suoi effetti protettivi contro numerose patologie. (G. Ferretti et al 2014). L'obiettivo dello studio è stato quello di caratterizzare le proprietà nutraceutiche di alcune varietà di mele incluse nel Repertorio Regionale della Biodiversità delle Marche (Italia) gestite da ASSAM (Agenzia per l'Industria dei Prodotti Alimentari nelle Marche). Sono state studiate undici varietà, mele antiche *Gelata*, *Rosa Gentile*, *Rosa Fragola*, *Limoncella*, *Muso di Bue*, *Calville White Winter*, *Verdone*, *Rosa 101*, *Rosa in Pietra* e moderne (*Golden Delicious*, *Stark Delicious*). I profili qualitativi e quantitativi dei polifenoli sono stati valutati mediante analisi HPLC-DAD-MS. Abbiamo analizzato inoltre i livelli di carboidrati, zuccheri, fibre e vitamina C. Come mostrato nella tabella 1 i risultati hanno dimostrato che tutte le varietà di mela sono caratterizzate da buone proprietà nutrizionali. L'analisi qualitativa del profilo polifenolico delle diverse cultivar di mele ha individuato ventuno composti, classificati in sei gruppi diversi: Procianidine, Diidrocalconi, Antocianine, Flavanoli, Flavonoli e Flavoni. *Calville White Winter* ha mostrato il contenuto più alto in polifenoli totali (360,95 mg/100g FW), *Golden Delicious* il più basso (63,78 mg/100g FW). Una correlazione positiva è stata osservata tra i livelli di polifenoli totali e le proprietà antiossidanti valutate nelle diverse cultivar di mele utilizzando FRAP, ORAC e DPPH assays. Utilizzando due modelli sperimentali: albumina glicata da fruttosio o da metilgliossale, i risultati hanno dimostrato che le varietà di mele sono in grado di inibire la glicazione non enzimatica di proteine. Questi dati sono in accordo con studi precedenti che dimostrano che procianidine ed alcuni composti fenolici come la fioresina e la floridzina, presenti nelle mele, sono in grado di inibire la glicazione non enzimatica fungendo da "trapping", ossia formando addotti con i dicarbonili reattivi come il MGO (Shao X et al. 2008). Sulla base di questi risultati, gli estratti due varietà *Calville White Winter* (mela antica con contenuto in polifenoli più alto) e *Golden Delicious* (mela moderna con contenuto più basso in polifenoli e moderna) sono stati utilizzati per investigare ulteriormente il ruolo protettivo contro la glico-ossidazione. A tale scopo abbiamo utilizzato due modelli cellulari: cellule intestinali (CaCo-2, Carcinoma COlorectal cells) e fibroblasti (HuDe) trattate in assenza o in presenza di elevate concentrazioni di glucosio (25mM). L'interesse per questi modelli sperimentali, si basa su numerosi studi che hanno dimostrato che la parete intestinale e la cute svolgono un'azione di protezione e sono continuamente esposta a stimoli proossidanti esogeni ed endogeni. Il danno ossidativo può indurre gravi alterazioni alle cellule di conseguenza perdita della loro funzionalità e predisporre a patologie cronico-degenerative e invecchiamento (Aw, T.Y.1999), (Parks, D.A. 1989).I nostri risultati hanno dimostrato che in condizioni di iperglicemia le cellule mostravano una significativa riduzione della vitalità cellulare, un aumento della formazione intracellulare di ROS (Figura1) e dei prodotti finali avanzati di glicazione (AGEs). L'incubazione con estratti polifenolici di mela (250 mg/ml) è in grado di contrastare il danno glico-ossidativo indotto dall'iperglicemia (Figura 1) e

l'effetto protettivo era correlato al contenuto di polifenoli nell'estratto e alle loro proprietà antiossidanti totali. *Calville White Winter* ha mostrato un effetto maggiore rispetto alla mela *Golden Delicious*. In conclusione i nostri dati hanno dimostrato che le cellule intestinali e della cute sono vulnerabili al danno glico-ossidativo. I composti bioattivi presenti nelle mele possono contrastare gli effetti della glicazione non enzimatica e dallo stress glico-ossidativo proteggendo il tratto gastro intestinale e la cute.

Tipi di mele	Carboidrati (g/100 g)	Zuccheri (g/100 g)	Fibre (g/100g)	Vitamina C (mg/100g)	Polyphenol Total (mg/100g)
Mela Rosa 101	14,49	10,55	3,69	4,63	43,21
Mela Rosa in Pietra	15,6	10,17	4,51	3,48	39,03
Mela Rosa di Bue	13,93	9,79	3,85	3,16	97,32
Mela Calville	14,6	10,2	4,1	3,3	360,95
Mela Limoncella	13,83	9,49	3,97	3,29	93,29
Mela Rosa Fragola	16,25	11,66	4,2	2,46	43,16
Mela Gelata	14,18	9,61	4,32	3,15	4,29
Mela Verdone	16,21	11,27	4,36	3,02	63,03
Mela Rosa Gentile	13,95	9,67	3,87	3,26	87,33
Mela Stark Delicious	12,6	11,1	1,5	4,3	76,65
Mela Golden Delicious	12,4	10,7	1,7	4,9	63,78

Tabella 1. Caratteristiche nutrizionali delle diverse varietà di mela (in 100g di prodotto edibile)

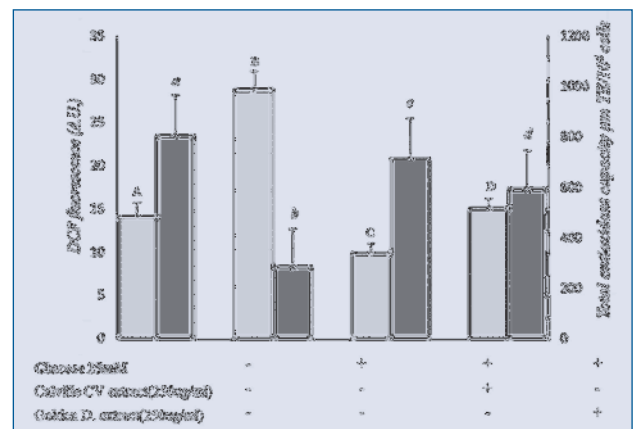


Figure 1. Produzione di ROS intracellulari (■) ed attività antiossidante totale (■) in cellule CaCo-2 trattate con Calville White Winter e Golden Delicious in presenza di alte concentrazioni di Glucosio (25mM). I dati sono rappresentati come media $\pm$ SD di sei determinazioni. Lettere differenti indicano differenze statisticamente significative tra i campioni. (Tukey-Kramer test, $p < 0.05$).

Bibliografia

- Aw, T.Y.: "Molecular and cellular responses to oxidative stress and changes in oxidation-reduction imbalance in the intestine". *Am J Clin Nutr*, 1 (1999), 70 (4), pp. 557-65.
- Gianna Ferretti, Imma Turco, Tiziana Bacchetti: "Apple as a Source of Dietary Phytonutrients: Bioavailability and Evidence of Protective Effects against Human Cardiovascular Disease". *Food and Nutrition Sciences*, (2014), 5, pp. 1234-1246.
- Parks, D.A.: "Oxygen radicals: mediators of gastrointestinal pathophysiology". *Gut*, (1989) 30 (3), pp. 293-8.
- Shao X, Bai N, He K, Ho CT, Yang CS, Sang S.: "Apple Polyphenols, Phloretin and Phloridzin: New Trapping Agents of Reactive Carbonyl Species". *Chem. Res. Toxicol.*, (2008), 21, pp. 2042-2050.

GLYCEMIC INDEX AND GLYCEMIC LOAD: FROM BENCH TO BEDSIDE

G. Ferretti, T. Bacchetti *Department of Clinical Experimental Science and Odontostomatology, Department of Life and Environmental Sciences, Center of Obesity, Center for health education and health promotion, Polytechnic University of Marche, Ancona*

Carbohydrates are the main components of the diet and are typically categorized into simple sugars and complex carbohydrates on the basis of their degree of polymerization. Their effects on health, however, may be better categorized according to their physiologic effects, specifically their ability to raise blood glucose, because the blood glucose response varies substantially among different carbohydrate containing foods and cannot be predicted by their chemical composition. Maintenance of normal blood glucose levels is important for avoiding chronic diseases such as type 2 diabetes, cardiovascular problems, and obesity [Augustin et al. 2002 Barclay et al. 2008].

The concept of Glycemic Index (GI), developed in the early 1980s by Jenkins et al.^[1], is a quantitative measure of carbohydrate quality based on the blood glucose response after consumption [Jenkins et al. 2002]. The concept of Glycemic Load (GL), defined later, has been proposed as a global indicator of the glucose response and insulin demand induced by a serving of food [Salmeron et al. 1997]. GL is calculated as the mathematical product of the GI of a food multiplied by its carbohydrate content.

Previous studies have demonstrated that different compositional factors can reduce postprandial glucose response such as the total amount of soluble fibers, protein and fat content, starch-protein interactions, amylose/amylopectin ratio and polyphenol content [Jenkins et al. 2002; Turco et al. 2016; Kim et al. 2016]. Medical nutrition therapy is the first line of treatment for the prevention and management of type 2 diabetes and plays an essential part in the management of other chronic diseases. Although traditionally advice was focused on carbohydrate quantification, it is now clear that both the amount and type of carbohydrate are important in predicting an individual's glycemic response to a meal. Low glycemic index [GI] diets based on carbohydrate foods that are more slowly digested, absorbed, and metabolized (i.e., have been associated with a reduced risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease, whereas intervention studies have shown improvements in insulin sensitivity and glycated hemoglobin concentrations in people with diabetes following a low GI diet. Research also suggests that low GI diets may assist with weight management through effects on satiety and fuel partitioning. Low GI diets have also been reported to improve the serum lipid profile, reduce C-reactive protein (CRP) concentrations. The use of GI for the classification of carbohydrate-rich foods has been endorsed by the FAO/WHO, who recommended that the GI of foods be considered together with information about food composition to guide food choices. Several public health organizations have recently integrated consideration of the glycaemic index in their nutritional recommendations for patients with metabolic diseases and for the

general population. These findings, together with the fact that there are no demonstrated negative effects of a low GI diet, suggest that the GI should be an important consideration in the dietary management and prevention of diabetes and other chronic-degenerative diseases [Augustin et al.2002 Barclay et al.2008].

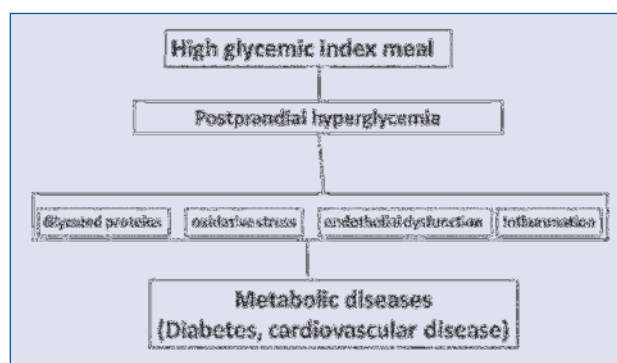


Figura 1. High glycemic diet. Molecular mechanisms involved in the development of metabolic diseases

References

- Augustin LS, Franceschi S, Jenkins DJA, Kendall CWC, La Vecchia C. *Glycemic index in chronic disease: a review*. European Journal of Clinical Nutrition. 2002, 56 (11): 1049-1071.
- Barclay AW, Petocz P, McMillan-Price J, Flood VM, Prvan T, Mitchell P, Brand-Miller JC. Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk—a meta-analysis of observational studies. Am J Clin Nutr. 2008 Mar; 87 (3): 627-37. FAO. FAO Food Nutr Pap.1998, 66: 1-140.
- Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH. *Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange*. Am J Clin Nutr. 1981, 34 (3): 362-366.
- Jenkins DJA, Kendall CWC, Augustin LSA, Franceschi S, Hamidi M, Marchie A. *Glycemic index: overview of implications in health and disease*. American Journal of Clinical Nutrition. 2002, 76 (1): s266S-s273.
- Kim Y, Keogh JB, Clifton PM. *Polyphenols and Glycemic Control*. Nutrients. 2016 Jan 5; 8 (1). pii: E17.
- Madar Z, Stark AH: *New legume sources as therapeutic agents*. British Journal of Nutrition. 2002, 88: s287-s292.
- Salmeron J, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Spiegelman D, Jenkins DJ, Stampfer MJ, Wing AL, Willett WC. Dietary fiber, glycemic load, and risk of NIDDM in men. Diabetes Care. 1997; 20: 545-550. doi: 10.2337/diacare.20.4.545.
- Thondre PS. *Food-based ingredients to modulate blood glucose*. Adv Food Nutr Res. 2013; 70: 181-227. doi: 10.1016/B978-0-12-416555-7.00005-9.
- Turco I., Bacchetti T., Bender C., Oboh G., Zimmermann B., Ferretti G. *Polyphenol content and glycemic load of pasta enriched with Faba bean flour* Functional Foods in Health and Disease 2016; 6 (5): 291-305.

PROTEIN TYROSINE PHOSPHATASE AS NUCLEOPHILIC TOOL IN TRANSLATIONAL MEDICAL CHEMISTRY OF OBESITY AND DIABETES

M. Wozniak *Department of Medical Chemistry, Medical University of Gdansk, Poland*

Protein tyrosine phosphatases are potential therapeutic targets due to their involvement in numerous disease processes, such as type 2 diabetes and obesity. A current research on pathophysiological roles of protein tyrosine phosphatases has focused on transgenic or knockout mice studies, best highlighted by the discovery of the role of protein tyrosine phosphatase 1B in type II diabetes and obesity. It has been found that mice lacking PTP1B phosphatase are healthy and have enhanced sensitivity to insulin. Moreover, mice with PTP1B deletion are lean and protected from diet-induced obesity [Klaman et al., 2000].

Protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) plays an important role in the negative regulation of insulin signal transduction pathway and has emerged as novel therapeutic strategy for the treatment of type 2 diabetes and obesity. PTP1B inhibitors enhance the sensibility of insulin receptor (IR) and have favorable curing effect for insulin resistance-related diseases. All classical protein tyrosine phosphatases present similar structure (Figura 1), and contain essential redox active cysteine residue in the catalytic centre (Figura 2). YopH bacterial phosphatase, possessing similar structure to human PTP1B phosphatase, is the most active protein tyrosine phosphatase, thus can be used as a potential tool to investigate the inhibitory properties of selected compounds.

Recent studies indicated that selected dietary compounds can be protein tyrosine phosphatases inhibitors, thus Mediterranean diet compounds, such as chicoric, chlorogenic and caffeic acids (Figura 3) can serve essential role in type 2 diabetes and obesity treatment.



Figure 1. Structures of PTPs [Barr et al., 2009].

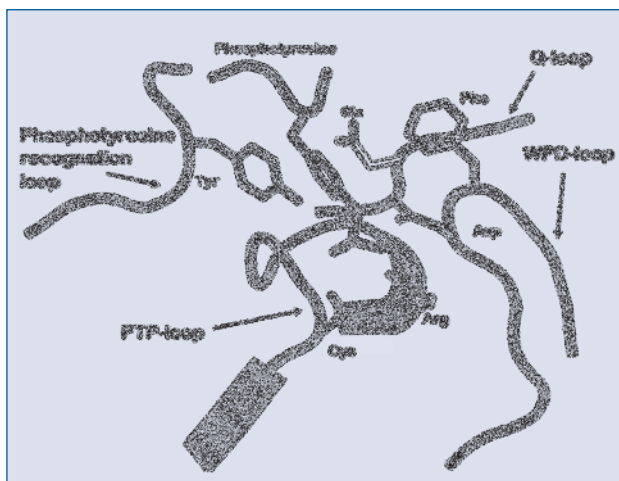


Figure 2. The architecture of the PTPs catalytic center based on PTP1B phosphatase.

Chicoric acid due to its presence in basil, chicory and lettuce is important ingredient of Mediterranean diet. Chicoric acid is a phenolic compound present in dietary supplements with a large spectrum of biological properties. Chicoric acid is one of the numerous active ingredients (alkamides, polysaccharides, and glycoproteins) associated with human health benefits from *E. purpurea* dietary supplements.

Chicoric acid can reduce protein tyrosine phosphatase activity (Figura 4). Chicoric acid has been showed to inhibit allosterically protein tyrosine phosphatase PTP1B through potent binding at the allosteric site (Figura 5) [Kuban-Jankowska et al., 2016]. Binding of chicoric acid to PTP1B allosteric site shows a potential of this molecule in prevention in type 2 diabetes and obesity.

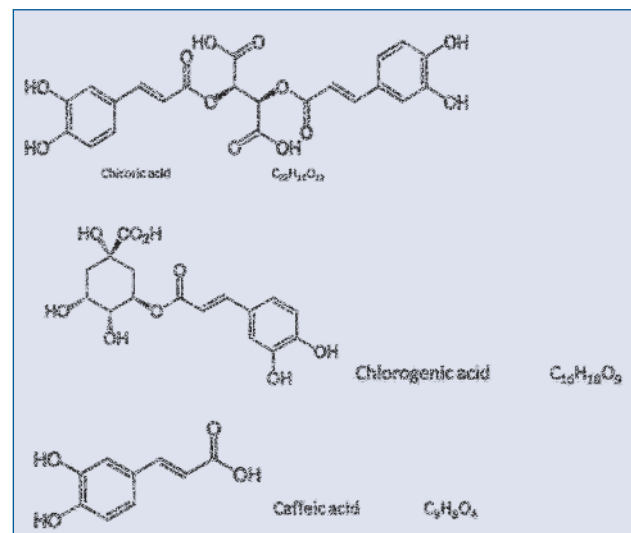


Figure 3. Structures of chicoric, chlorogenic and caffeic acids.

Calculated IC_{50} values for chicoric acid against	15 min treatment	30 min treatment
YopH from <i>Yersinia enterocolitica</i>	375 μ M	200 μ M
Human CD45	348 μ M	156 μ M
Calculated IC_{50} values for chlorogenic acid against	15 min treatment	30 min treatment
YopH from <i>Yersinia enterocolitica</i>	696 μ M	322 μ M
Human CD45	694 μ M	625 μ M
Calculated IC_{50} values for caffeic acid against	15 min treatment	30 min treatment
YopH from <i>Yersinia enterocolitica</i>	458 μ M	263 μ M
Human CD45	480 μ M	414 μ M

Figure 4. IC_{50} values of chicoric, chlorogenic and caffeic acids for YopH and CD45 inhibition.

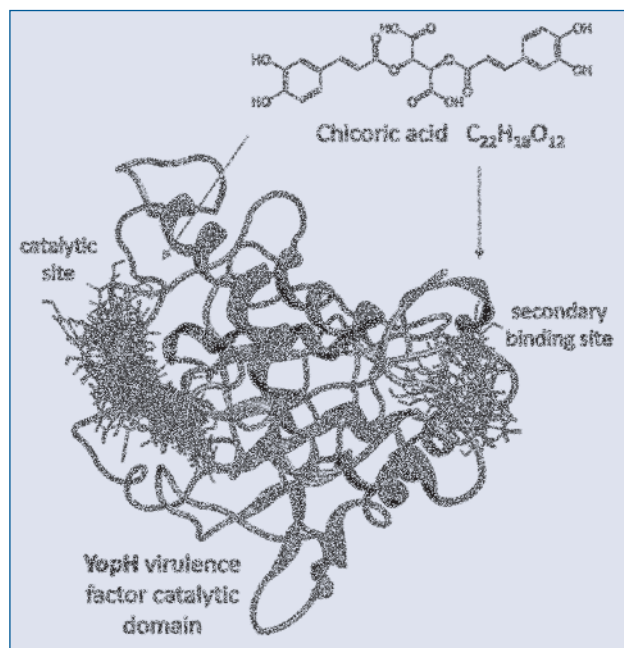


Figure 5. Binding of chicoric acid to catalytic and allosteric binding sites.

References

- Barr AJ, Ugochukwu E, Lee WH, King ONF, Filippakopoulos P, Alfano I, Savitsky P, Burgess-Brown NA, Muller S, Knapp S. (2009) Large-scale structural analysis of the human protein tyrosine phosphatome. *Cell* 136: 352-363.
- Klamann LD, Boss O, Peroni OD, Kim JK, Martino JL, Zabolotny JM, Moghal N, Lubkin M, Kim YB, Sharpe AH, Stricker-Krongrad A, Shulman GI, Neel BG, Kahn BB. (2000) Increased energy expenditure, decreased adiposity, and tissue-specific insulin sensitivity in protein-tyrosine phosphatase 1B-deficient mice. *Mol Cell Biol*; 20: 5479-5489.
- Kuban-Jankowska Alicja, Sahu Kamlesh K., Górka Magdalena, Tuszyński Jack A., Woźniak Michał (2016) Chicoric acid binds to two sites and decreases the activity of the YopH bacterial virulence factor. *Oncotarget*; 7 (3): 2229-2238.

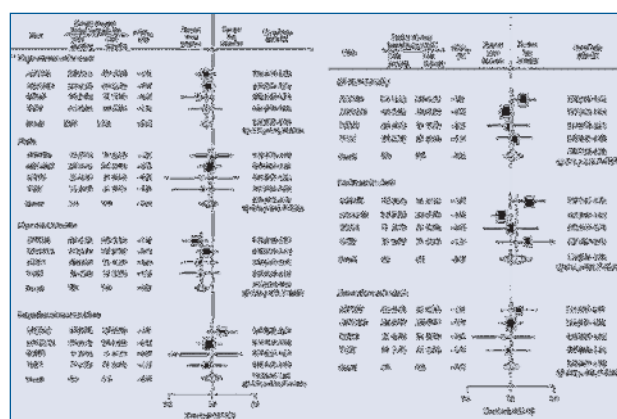


INIBITORI SGLT2 E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

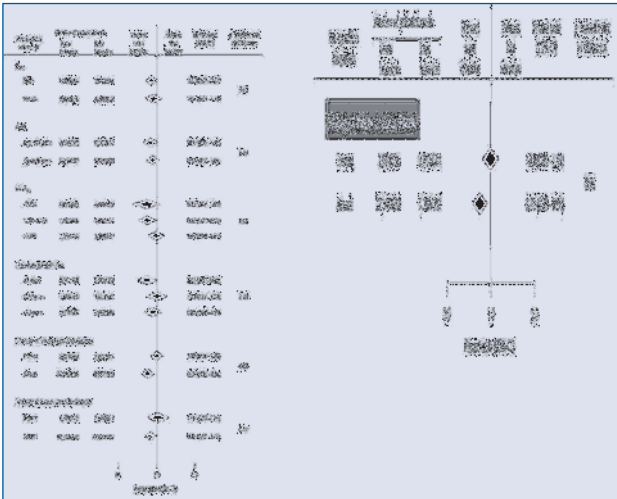
D. Pitocco Professore Associato di Endocrinologia, Direttore Unità Operativa di Diabetologia, Policlinico Universitario Agostino Gemelli, Roma

La malattia cardiovascolare rappresenta la prima causa di morte nei pazienti affetti da diabete mellito. Il paziente diabetico presenta, infatti, un rischio 2 volte superiore di malattia coronarica, 2.27 e 1.56 volte maggiore di ictus ischemico ed emorragico, rispettivamente, e 1.73 volte superiore per morte cardiovascolare (CV) rispetto ad un paziente non diabetico. L'iperglicemia, infatti, determina l'attivazione di molteplici vie di trasduzione del segnale intracellulari che producono, dapprima, l'attivazione e, successivamente, la disfunzione endoteliale, con successivo sviluppo della patologia aterosclerotica. Non sorprende, dunque, che nell'ambito della gestione clinica del paziente con diabete mellito con o senza malattia CV, particolare attenzione meritino sia il controllo di tutti i fattori di rischio cardiovascolare, sia del compenso glicemico. Sebbene diversi studi clinici randomizzati controllati, come gli studi Kumamoto e UKPDS, condotti in soggetti con diabete tipo 2 abbiano dimostrato con chiarezza come il miglioramento del compenso glicemico (valori medi di HbA1c pari o leggermente superiori a 53 mmol/mol (7,0%)), fosse associato alla riduzione dell'incidenza delle complicanze microangiopatiche (retinopatia, nefropatia e neuropatia) legate al diabete mellito, studi più recenti che avevano come obiettivo di intervento principale gli outcomes cardiovascolari di infarto non fatale, stroke non fatale e mortalità cardiovascolare, hanno confermato l'associazione tra il miglioramento del compenso glicemico e la riduzione delle complicanze macroangiopatiche, ma la forza di tale evidenza era molto inferiore. Metanalisi degli studi ACCORD, ADVANCE, UKPDS33 e VADT limitati a 5 anni, hanno, inoltre, dimostrato come un intervento intensivo sul controllo della glicemia, stimato in

termini di riduzione della emoglobina glicata, determini riduzione degli eventi CV del 9% e del rischio di infarto acuto del miocardio (IMA) del 15%, ma non hanno mostrato variazioni statisticamente significative in termini di riduzione del rischio di ictus, di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, e del rischio di mortalità per tutte le cause, per cause cardiovascolari e per cause non cardiovascolari.



L'analisi dei sottogruppi degli stessi studi sull'impatto di un trattamento più aggressivo dell'iperglicemia sugli eventi cardiovascolari ha mostrato, inoltre, che le persone senza eventi cardiovascolari precedenti ne traevano un effettivo vantaggio, mentre l'effetto in chi aveva già avuto un evento cardiovascolare risultava neutro, suggerendo che il trattamento intensivo dell'iperglicemia risulterebbe efficace solo in prevenzione primaria.



Per tali motivi, nonostante l'iperglicemia rappresenti un forte fattore di rischio per le complicanze macrovascolari associate al diabete, le conseguenze di un controllo glicemico intensivo su tali complicanze è tutt'oggi dibattuta, anche e soprattutto in considerazione delle recenti evidenze secondo le quali un'eccessiva riduzione dei livelli di glicemia potrebbe addirittura peggiorare gli outcomes cardiovascolari, in particolare, di aumento del rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco (studio PROACTIVE).

Tali dati hanno costituito una preoccupazione non irrilevante, tenendo conto che il diabete mellito rappresenta uno dei più importanti fattori di rischio per scompenso cardiaco costituendone, inoltre, fattore limitante la prognosi. In particolare, il rischio di sviluppo di scompenso cardiaco è circa doppio nei pazienti con diabete mellito di tipo 2, ed il rischio relativo aumenta di circa 9 volte nei pazienti con età compresa tra i 45 ed i 54 anni, rispetto ai non diabetici. Inoltre, pazienti con diabete e scompenso cardiaco hanno un rischio di mortalità di circa 2 volte superiore rispetto ai pazienti non diabetici. Per tutti questi motivi, le principali agenzie normative del farmaco (EMA e FDA) nel 2008 hanno introdotto dei cambiamenti nel processo di approvazione di nuovi farmaci antidiabetici che, prima o dopo l'immissione in commercio, avrebbero dovuto essere valutati per la loro sicurezza CV.

In tale contesto, un notevole entusiasmo ha invece suscitato la pubblicazione degli ultimi studi di sicurezza CV: l'EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients-Removing Excess Glucose) pubblicato nel 2015 e, due anni dopo, il CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study), in cui pazienti con DM di tipo 2 ad alto rischio sono stati randomizzati per determinare la sicurezza CV di un inibitore del co-trasportatore renale di sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2).

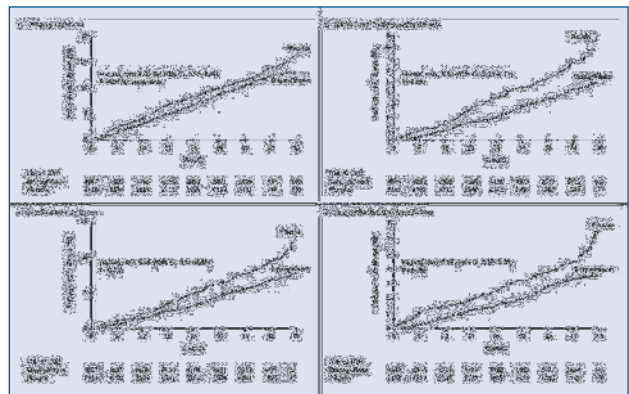
I co-trasportatori di sodio-glucosio sono una famiglia di proteine della membrana cellulare delle cellule epiteliali responsabili della traslocazione del glucosio sodio-dipendente all'interno di diversi tessuti corporei. I membri più studiati di questa famiglia sono il SGLT1, espresso nell'intestino tenue, nei reni, nel fegato, nei polmoni, e il SGLT2, espresso principalmente nel rene e nelle cellule alfa del pancreas.

A livello renale, i SGLT2 sono localizzati sulla membrana apicale dell'epitelio della prima parte del tubulo prossimale del nefrone, ove mediano il riassorbimento dell'80-90% del glucosio filtrato, mentre il rimanente 10-20% del glucosio è riassorbito attraverso un trasportatore SGLT1 localizzato nel segmento distale del tubulo prossimale.

Gli inibitori del co-trasportatore renale SGLT2 determinano, pertanto, glicosuria e diuresi osmotica, con riduzione della pressione arteriosa e del sovraccarico cardio-circolatorio e, contestualmente, miglioramento del controllo glicemico e dell'insulino-resistenza.

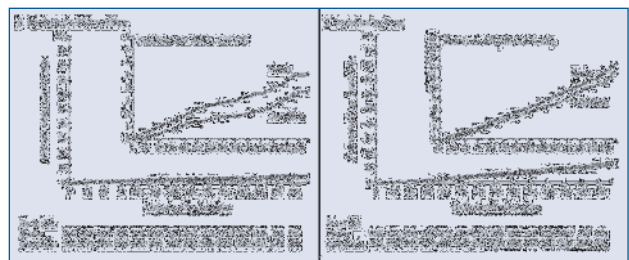
Nell'EMPA-REG OUTCOME, pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 e con malattia CV clinicamente evidente sono stati randomizzati a due diverse dosi di empagliflozin (10 e 25 mg, rispettivamente).

L'endpoint primario è stato il classico 3 punti Major Adverse Cardiovascular Events (MACE): Rispetto al placebo, empagliflozin ha ridotto l'outcome primario del 14%, l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco del 35%, ed ha mostrato una riduzione del 38% della mortalità CV con una riduzione del 32% della mortalità per tutte le cause, senza differenze significative tra i due diversi dosaggi.



Nello studio CANVAS, pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 con e senza malattia CV clinicamente evidente (65% vs 35% rispettivamente) sono stati randomizzati a canagliflozin 300 mg rispetto a placebo.

L'endpoint primario è stato, anche qui, il 3 punti MACE: rispetto al placebo, canagliflozin ha ridotto l'outcome primario del 14% e l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca del 33% nei pazienti con storia di malattia CV. A differenza di quanto osservato nell'EMPA-REG-OUTCOME, nessuno dei singoli componenti di MACE ha però raggiunto la significatività statistica, e non si è osservata una riduzione della mortalità totale.



Per ciò che attiene agli eventi avversi, nello studio EMPAREG-OUTCOME la proporzione dei pazienti che hanno presentato effetti collaterali (lievi e/o tali da determinare l'abbandono dello studio) è stata simile nel braccio empagliflozin rispetto al braccio placebo. Le infezioni del tratto genitale sono state riportate in una percentuale più alta del gruppo trattato con empagliflozin rispetto a quello in placebo, mentre la quota di pazienti con confermati eventi ipoglicemici, insufficienza renale acuta, chetoacidosi diabetica, eventi tromboembolici, fratture ossee ed ipotensione ortostatica sono stati simili nei due gruppi. Non sono state riportate, inoltre, significative alterazioni elettrolitiche in nessuno dei due gruppi di studio. I

valori dell'ematocrito, infine, sono risultati maggiori nel gruppo empagliflozin rispetto al placebo.

Nello studio CANVAS, oltre ad essere state documentate un maggior numero di infezioni micotiche genitali nei pazienti sottoposti a trattamento rispetto ai controlli, di quante non ne siano state documentate nello studio EMPAREG, nel braccio canagliflozin sono state osservate un maggior numero di fratture e di amputazioni degli arti inferiori (problema legato alla metodologia di studio nell'EMPAREG?) e, infine, un maggior rischio di sviluppo di ipotensione ortostatica e disidratazione. I due trials suggeriscono, dunque, che gli inibitori del co-transporto sodio-glucosio possono essere utilizzati anche, e soprattutto, nell'ambito di una strategia di controllo glicemico e di prevenzione secondaria in pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 e malattia CV nota.

Nello studio EMPAREG-OUTCOME la riduzione dell'outcome primario nel braccio empagliflozin e dell'ospedalizzazione per scompenso cardiaco, si è manifestata con una precocità (entro poche settimane) non comune a nessun altro precedente trial.

Inoltre, nell'analisi dei sottogruppi dello studio CANVAS, i pazienti che hanno presentato maggior beneficio in termini di riduzione dell'outcome primario erano quelli con GFR compreso tra 30 mL/min e 60 mL/min, nei quali l'effetto glicosurico e diuretico del farmaco era ridotto.

Questo ha posto degli interrogativi circa i meccanismi fisiopatologici che sono alla base di questi risultati, che potrebbero essere spiegati ammettendo che i benefici legati all'utilizzo di tali farmaci possano non essere limitati alla semplice inibizione del SGLT2.

In tale ambito, tre meccanismi sono stati proposti come i possibili determinanti di tali effetti: l'ipotesi diuretica, l'ipotesi metabolica e l'ipotesi del sodio.

Secondo "l'ipotesi diuretica", l'effetto diuretico legato alla natriuresi e alla diuresi osmotica secondaria alla glicosuria, con la conseguente riduzione del volume plasmatico, del sovraccarico circolatorio del ventricolo sinistro e della domanda di ossigeno sarebbe responsabile dell'instaurarsi di un bilancio energetico favorevole e dell'effetto cardioprotettivo presentato da tali farmaci. Infine, l'aumento dell'ematocrito osservato nei pazienti trattati con empagliflozin, verosimilmente secondario alla emocostrizione e all'aumento della sintesi di eritropoietina, potrebbe concorrere allo sviluppo di tale meccanismo, inducendo un aumento della disponibilità tissutale di ossigeno. Sebbene accomunati dallo stesso meccanismo, alcuni dati clinici hanno dimostrato che la riduzione del volume plasmatico indotta da canagliflozin termina dopo sole 12 settimane di trattamento, mentre in altri ancora, l'effetto diuretico stesso del farmaco era solo trascurabile.

Secondo "l'ipotesi metabolica", la riduzione della glicemia

secondaria all'azione di empagliflozin e la conseguente riduzione del rapporto insulina/glucagone, determina un incremento della lipolisi tissutale, della beta-ossidazione degli acidi grassi e della produzione di corpi chetonici, inducendo uno stato di iperchetonemia, nell'ambito del quale l'acido beta-idrossi butirrico può competere come metabolita con gli acidi grassi liberi e costituire un substrato energetico più efficace per il cardiomiocita (P/O 2.5 vs P/O 2.33 per i corpi chetonici e gli acidi grassi liberi rispettivamente).

Secondo "l'ipotesi del sodio", il cardiomiocita del cuore scompensato presenta un aumento del flusso intracellulare di sodio, un aumento dell'espressione dell' antiporto Na^+/H^+ transmembrana ed una riduzione dell'attività della pompa Na^+/K^+ ATPasi, con conseguente incremento della concentrazione di sodio intracellulare. Il sovraccarico di sodio intracellulare aumenta l'efflusso di calcio dalla matrice mitocondriale al citoplasma attraverso l'antiporto $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. La riduzione della concentrazione di calcio nella matrice mitocondriale determina l'inibizione della stimolazione calcio-indotta delle deidrogenasi del ciclo di Krebs, e quindi la riduzione della produzione degli equivalenti riducenti necessari al funzionamento della catena di trasporto degli elettroni, con compromissione della produzione cellulare di ATP e della bioenergetica cellulare, e alla prevenzione della produzione delle specie reattive dell'ossigeno. L'empagliflozin inibisce lo scambiatore Na^+/H^+ del sarcolemma, riducendo il sovraccarico intracellulare di sodio e ripristinando la quota di calcio intra-mitocondriale, determinando il ripristino della bioenergetica cellulare e la prevenzione della produzione delle specie reattive dell'ossigeno.

Tuttavia le ipotesi sopra riportate sono state dedotte da studi condotti *in vitro*: andrebbe confermato se tali effetti siano riproducibili in vivo, aprendo nuovi scenari circa lo sviluppo di nuovi farmaci che vadano ad agire sull'omeostasi del sodio intracellulare nello scompenso cardiaco e possibilmente anche nel diabete.

Bibliografia

- Cardiovascular disease in diabetic patients: risk factors, clinical history and prevention. G Ital Cardiol (Rome). 2016 Dec; 17 (12 Suppl 2): 3S-12.
- Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID) - Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016.
- Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. Diabetologia. 2009 Nov; 52 (11): 2288-98.
- Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. Zinman B. et al. N Engl J Med 2015; 373: 2117-2128.
- Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. Bruce Neal et al. N Engl J Med 2017; 377: 644-657.
- Cardiac effects of SGLT2 inhibitors: the sodium hypothesis. Bertero E. et al. Cardiovasc Res. 2018 Jan 1; 114 (1): 12-18.

INTENSIFICAZIONE DELLA TERAPIA INSULINICA BASALE: QUALE RUOLO PER I GLP-1 RECEPTOR AGONISTS

E. Devangelio *Responsabile Spec. Ambulatoriale di Diabetologia, ASL, Taranto*

Il diabete mellito di tipo 2 è una malattia cronica progressiva nella cui patogenesi intervengono numerosi meccanismi fisiopatologici tra cui l'insulino-resistenza, riduzione della funzione delle cellule β -pancreatiche, aumentata produzione epatica di glucosio, inappropriata secrezione di glucagone e un deficit dell'effetto incretinico. L'armamentario terapeutico a disposizione del diabetologo si è arricchito negli ultimi anni di nuove classi di farmaci che, con differenti meccanismi d'azione, sono in grado di correggere i molteplici meccanismi fisiopatologici alla base del diabete tipo 2, e nonostante questo spesso non si riescono a raggiungere gli obiettivi glicemici ottimali, come definito dalle varie Linee guida, fattore cruciale nella riduzione delle complicanze a lungo termine della malattia. La natura progressiva della malattia diabetica richiede una graduale intensificazione terapeutica e ciò si traduce inevitabilmente nella necessità di iniziare la terapia insulinica per mantenere un controllo glicemico ottimale nel tempo.

Numerose evidenze cliniche suggeriscono tuttavia l'esistenza di una inerzia terapeutica nella intensificazione del trattamento, sia per gli ipoglicemizzanti orali, ma ancora più evidente e comune quando si tratta di intensificare il trattamento con insulina. Un recente lavoro di Khunti et al⁽¹⁾ ha evidenziato che occorrono in media oltre 4 anni prima di intensificare il trattamento in pazienti con insulina basale. Anche i dati degli Annali AMD dimostrano che l'avvio alla terapia insulinica avviene tardivamente e che in quasi un paziente su due la terapia con insulina viene introdotta con valori di HbA1c superiori a 9,0% e in un quarto con valori di HbA1c tra 8,0% e 9,0%⁽²⁾. I principali ostacoli alla intensificazione del trattamento insulinico sono da ricercare in quelli che sono gli "unmeet needs" della terapia insulinica, ovvero il rischio dell' ipoglicemia e dell'incremento di peso, inevitabilmente associati al trattamento insulinico. Inoltre, la terapia insulinica basale è sicuramente in grado di agire sulla glicemia a digiuno ma non sulla glicemia postprandiale ed infatti più della metà dei pazienti trattati con insulina basale non raggiungono i target di emoglobina glicata, nonostante i valori ottimali di glicemia a digiuno⁽³⁾. Nella intensificazione della terapia insulinica basale sono pertanto necessari nuovi approcci terapeutici che con meccanismo d'azione differente, ma complementare all'azione dell'insulina, possano da un lato correggere i principali difetti fisiopatologici alla base della malattia e dall'altro ridurre i principali svantaggi connessi alla insulina, aumentando l'accettazione e l'aderenza da parte del paziente.

La combinazione di analoghi del GLP-1 con la terapia insulinica basale rappresenta un'opzione terapeutica attraente e interessante e si associa a numerosi vantaggi in quanto potrebbe consentire di ottimizzare il controllo metabolico con una dose minore di insulina e soprattutto un minore rischio di ipoglicemia e di incremento di peso. Esiste in effetti un razionale valido e convincente della associazione della insulina basale con GLP-1 RA in cui i meccanismi di azione complementari consentono da un lato di potenziare gli effetti sul compenso glicemico e dall'altro di ridurre gli effetti collaterali delle due classi di farmaci (Tabella 1).

[illegible]

Tabella 1. Azione complementare dell'insulina basale e del GLP1 RA

La combinazione GLP1RA /Insulina intanto consente di ottenere un effetto complementare **sul profilo glicemico**. È noto che la terapia insulinica basale consente di ridurre la glicemia a digiuno (attraverso una maggiore utilizzazione di glucosio da parte dei tessuti periferici come fegato e muscolo) e una ridotta produzione epatica di glucosio ma non ha effetto sulla glicemia postprandiale. Al contrario l'azione degli agonisti recettoriali del GLP-1 determina soprattutto un potenziamento della secrezione di insulina con meccanismo d'azione glucosio-dipendente e una riduzione della secrezione di glucagone impropriamente elevate nel diabete di tipo 2, anche in questo caso con un meccanismo glucosio-dipendente (e che quindi non altera i meccanismi di difesa dall'ipoglicemia), rallentano lo svuotamento gastrico e tutti questi effetti contribuiscono alla riduzione della glicemia postprandiale. Non sorprende quindi che una terapia di associazione Insulina basale e GLP-1 RA possa ridurre sia la glicemia a digiuno che la glicemia postprandiale permettendo di raggiungere valori più bassi di emoglobina glicata e di raggiungere target terapeutici in una maggiore percentuale di pazienti. Come già ricordato in precedenza, la terapia con GLP-1 RA, grazie al meccanismo d'azione glucosio-dipendente, è in grado di ripristinare l'omeostasi glicemica senza aumentare il rischio di ipoglicemia. La terapia con GLP-1 RA svolge inoltre azioni centrali promuovendo il senso di sazietà e favorendo la riduzione di peso e ciò contribuisce a mitigare l'incremento di peso inevitabilmente associato alla terapia insulinica.

Numerose evidenze cliniche supportano l'efficacia del trattamento con GLP-1 RA in combinazione con insulina basale. Una metanalisi di 15 studi su un totale di 4.348 pazienti in cui un GLP-1 RA era aggiunto a insulina basale o viceversa in diabetici tipo 2⁽⁴⁾ ha dimostrato che la combinazione si associava a una riduzione di HbA1C di - 0,44% (95% CI -0.60 a -0.29, $P < 0.0001$) e una riduzione media di peso corporeo di -3,22 kg (95% CI -4.90 a -1.54, $P < 0.0001$) senza incrementare il rischio di ipoglicemia. Tuttavia è da notare che dei 15 trial inseriti nella analisi solo 4 studi erano stati disegnati verso un comparatore attivo ovvero avevano confrontato un agonista del recettore GLP-1RA verso insulina prandiale in aggiunta a insulina basale⁽⁵⁻⁸⁾. Questi studi più un quinto studio pubblicato successivamente⁽⁹⁾ dimostrano che l'intensifi-

cazione del trattamento con l'aggiunta di un GLP-1RA alla terapia insulinica basale rappresenta una valida opzione terapeutica più semplice, più sicura ed efficace rispetto all'aggiunta di all'insulina pre-prandiale. Sicuramente il passaggio a un trattamento insulinico più complesso con l'aggiunta di insulina rapida ai pasti richiede maggiore impegno da parte del medico e del paziente, aumenta il rischio di ipoglicemie, si associa a incremento dei costi (legati all'automonitoraggio e all'aumentato rischio di ipoglicemie) e riduce l'aderenza del paziente. Al contrario, l'aggiunta di un GLP-1 RA semplifica sicuramente il trattamento in quanto richiede meno iniezioni, non necessita di titolazione della dose, riduce il peso e si associa a basso rischio di ipoglicemie. La combinazione di un GLP-1 RA con insulina basale può essere somministrata usando preparazioni separate dei farmaci (**combinazione flessibile**) o utilizzando preparazioni contenenti entrambi i farmaci in associazione precostituita (**combinazione fissa**).

L'associazione precostituita (in combinazione fissa) una formulazione in cui l'agonista recettoriale del GLP-1 è somministrato in contemporanea ad una insulina basale in una unica iniezione, dal momento che i due composti sono presenti in un rapporto fisso nella stessa soluzione. La formulazione di insulina degludec + liraglutide (IDegLira) è da poco disponibile in Italia, l'altra contenete Insulina glargina + lixisenatide (LixiLan o iGlarLixi) lo sarà a breve. La formulazione contenente insulina degludec e liraglutide (IDegLira) contiene 100 U/ml di insulina degludec e 3,6 mg/ml di liraglutide in proporzione fissa in unica penna ed è somministrata in *dose-step* (dove 1 U di degludec corrisponde a 0,036 mg di liraglutide) fino a un massimo di 50 U di degludec e 1,8 mg di liraglutide). Gli studi registrativi hanno dimostrato che la somministrazione contemporanea, nella stessa soluzione, di liraglutide non altera minimamente la farmacocinetica della insulina degludec. Al contrario, la presenza di degludec nella stessa soluzione comporta minime alterazioni della cinetica di liraglutide ma la differenza è così modesta da non avere rilevanza clinica⁽¹⁰⁾. L'efficacia e la sicurezza di IDegLira sono testati in un programma di trial clinici denominato DUAL. Nello studio DUAL I⁽¹¹⁾ 1.663 pazienti con diabete di tipo 2 trattati con metformina o con metformina + pioglitazone, con HbA1c superiore a 7,5% a basale sono stati randomizzati a ricevere (in rapporto 2:1:1) una iniezione giornaliera di IDegLira, o di insulina degludec o di liraglutide. Dopo 26 settimane la riduzione della HbA1c era maggiore con IDegLira (-1,9%), rispetto a degludec (-1,4%) e a liraglutide (-1,3%) rispettivamente. Inoltre, la proporzione di pazienti che raggiungeva una HbA1c inferiore a 7% era dell'80% nei soggetti trattati con IDegLira, significativamente superiore rispetto al braccio con degludec e con liraglutide separatamente. Nei soggetti nel braccio IDegLira il tasso di ipoglicemie risultava significativamente inferiore rispetto ai soggetti trattati con degludec ma superiore rispetto ai soggetti trattati con liraglutide in cui la prevalenza di ipoglicemie era nulla. Infine, i soggetti trattati con IDegLira andavano incontro ad una perdita di peso media di 0,5 Kg, mentre i soggetti trattati con Degludec guadagnavano in media 1,9 Kg ed i soggetti nel braccio liraglutide perdevano, come atteso, circa 3 Kg. I risultati osservati a 26 settimane nel gruppo trattato con IDegLira venivano confermati dall'estensione dello studio a 52 settimane. La formulazione contenente insulina Glargine e Lixisenatide è stata chiamata iGlarLixi e sarà disponibile in due diverse penne preriempite: una contenente Glargine 100 U/ml e Lixisenatide in rapporto fisso 2:1 (100 U/ml Glargine e 50 micro-

grammi/ml Lixisenatide) o in rapporto fisso 3:1 (100 U/ml Glargine e 33 microgrammi/ml Lixisenatide). Gli Studi che hanno valutato l'efficacia e sicurezza di iGlarLixi sono due: Lixilan-O eseguito in pazienti inadeguatamente trattati con ipoglicemizzanti orali e LixiLan- L che ha coinvolto pazienti in trattamento con insulina basale. Nello Studio LixiLan-L 736 pazienti in trattamento con insulina basale venivano randomizzati a ricevere iGlarLixi o Insulina Glargine, entrambi titolati in modo da raggiungere valori di glicemia a digiuno <100 mg/dl. I pazienti randomizzati all'associazione fissa iGlarLixi ottenevano una maggiore riduzione dei livelli di HbA1C (-1,1% vs -0,6%, $p < 0,0001$) raggiungendo un valore di HbA1C di 6,9% verso il 7,5% del gruppo Glargine. I sintomi di ipoglicemie furono sovrapponibili nei due gruppi al contrario degli effetti collaterali gastrointestinali che erano nettamente inferiori nel gruppo iGlarLixi verosimilmente legato alla più graduale titolazione della dose di lixisenatide⁽¹²⁾. Lo studio LixiLan-O è stato eseguito su pazienti inadeguatamente trattati con ipoglicemizzanti orali in cui veniva aggiunta iGlarLixi o Glargine o Lixisenatide. Anche in questo caso si otteneva una maggiore riduzione di HbA1C con l'associazione iGlarLixi di -1,6% verso -1,3% con Insulina Glargine e -0,9% con Lixisenatide. I sintomi di ipoglicemia erano simili nel gruppo iGlarLixi e Glargine ma anche in questo caso si osservava una riduzione dei effetti collaterali gastrointestinali⁽¹³⁾.

La somministrazione di GLP-1RA con insulina basale in combinazione fissa, benché abbia dimostrato efficacia, sicurezza e semplicità di impiego rispetto allo schema di intensificazione con insulina prandiale ai pasti, presenta delle intrinseche limitazioni legate al rapporto fisso dei due farmaci contenuti nella stessa formulazione, che rendono difficile adeguare e titolare un farmaco senza modificarne la concentrazione dell'altro e viceversa, riducendo la possibilità di poter ottimizzare la terapia nel singolo paziente. La penna inoltre consente di erogare una quantità massima di insulina (60 U con iGlarLixi e 50 U con IDegLira) per cui pazienti molto obesi e con marcata insulino-resistenza potrebbero necessitare dei due farmaci separatamente, anche per poter sfruttare il dosaggio pieno del GLP-1 RA non solo per quanto riguarda gli effetti glicemici ma anche per gli effetti extra-glicemici (sul peso corporeo, sulla PA, sul profilo lipidico e per gli effetti diretti di protezione cardiovascolare). Un altro svantaggio legato all'uso di una combinazione fissa è che nel caso di comparsa di una reazione avversa a una molecola, il paziente potrebbe rifiutare di utilizzare entrambe le classi di farmaci. All'inizio della terapia occorre che il paziente venga adeguatamente educato e addestrato per evitare che incorra in errori terapeutici legati ad esempio alla mancata sospensione della terapia insulinica utilizzata in precedenza oppure a un errore legato al fatto che la penna riporta solo le unità dell'insulina e non la dose del GLP-1RA. Queste limitazioni possono attualmente essere superate da una **combinazione flessibile** in cui è possibile associare l'insulina basale con un GLP-1 RA a frequenza settimanale. La dulaglutide è un agonista del recettore GLP-1 somministrato una volta/settimana che ha dimostrato efficacia e sicurezza nel programma di Studio AWARD e che da poco ha ottenuto la rimborsabilità in associazione a insulina basale. Tra le varie possibili associazioni con insulina lo Studio **AWARD-4** ha valutato l'efficacia e la sicurezza di Dulaglutide verso insulina glargine, entrambi associati ad insulina rapida prandiale nel diabete tipo 2⁽¹⁴⁾. Al momento della randomizzazione veniva sospesa tutta la te-

rapia precedente, e si ripartiva soltanto con la terapia basal-bolus, oppure con dulaglutide + i boli di insulina prandiale. Un totale di 884 pazienti sono stati assegnati a dulaglutide 1,5 mg (n=295), dulaglutide 0,75 mg (n=293), o glargine (n=296). Dopo 26 settimane, il valore medio di riduzione di HbA1C era maggiore nei soggetti che ricevevano dulaglutide 1,5 mg (-1,64%) e dulaglutide 0,75 mg (-1,59%) rispetto a quelli che ricevevano glargine (-1,41%). La differenza media aggiustata vs. glargine era -0,22% per dulaglutide 1,5 mg e -0,17% (da -0,33 a -0,02; p=0,015) per dulaglutide 0,75 mg. Per raggiungere questo grado di controllo metabolico occorre una maggiore quantità di insulina rapida in associazione con dulaglutide (circa +30-40%), ma, sommando la glargine, la quantità totale di insulina era significativamente maggiore nel gruppo in terapia con glargine (circa +40%). I più frequenti effetti collaterali erano nel gruppo in trattamento con dulaglutide vs. glargine, rappresentati da nausea, diarrea e vomito. I risultati dello studio AWARD-4 rinforzano ed estendono i risultati dello studio AWARD-2, nel quale dulaglutide aveva documentato un vantaggio rispetto a glargine, quando entrambi erano associati alla terapia orale. Più recentemente sono stati pubblicati i risultati dello **Studio AWARD-9**, uno studio di fase 3 che ha valutato la sicurezza e l'efficacia di dulaglutide 1,5 mg verso placebo quando aggiunti a insulina glargine titolata con algoritmo di titolazione treat to target in 300 pazienti non adeguatamente compensati con insulina basale⁽¹⁵⁾. La riduzione di HbA1C era di -1,44% con dulaglutide/glargine e di -0,67% con placebo/glargine con una differenza di -0,77% nei 2 gruppi (p <0,001) nonostante fosse richiesto in minore incremento della dose di insulina alla fine delle 28 settimane (13 U nel gruppo dulaglutide/glargine contro le 26 U del gruppo placebo/glargine). Nel gruppo dulaglutide/glargine il 66,7% dei pazienti raggiungeva il target di HbA1C <7% contro il 33,3% nel gruppo placebo/glargine e ben il 50% dei pazienti raggiungeva valori di HbA1C ≤6,5% contro il 16,7% del gruppo placebo/glargine. Nel braccio di trattamento dulaglutide/glargine si registrava inoltre una riduzione del peso corporeo contro un incremento di peso osservato nel braccio placebo/glargine con una differenza netta -2,41 Kg (p <0,001) mentre il rischio di ipoglicemia risultava sovrapponibile in entrambi i gruppi. Questi risultati dimostrano che l'aggiunta di un GLP-1 RA long-acting settimanale all'insulina basale, grazie alla capacità di ridurre sia la glicemia a digiuno che la postprandiale, rappresenta una opzione terapeutica efficace e sicura in pazienti già trattati con insulina basale ma non a target. Questi dati sicuramente sono importanti e devono far riflettere in quanto rappresentano la base per un sostanziale cambiamento nell'approccio alla intensificazione della terapia insulinica.

Bibliografia

1. Khunti K, Nikolajsen A, Thorsted BL, Andersen M, Davies MJ, Paul SK. Clinical inertia with regard to intensifying therapy in people with type 2 diabetes treated with basal insulin. *Diabetes Obes Metab*. 2016 Apr; 18 (4): 401-9.
2. Le Monografie degli Annali edizione 2014: Focus su Avvio Della Terapia insulinica dal 2005 2011: Approcci prescrittivi e outcome dell'Assistenza.
3. Raccach D, Chou E, Colagiuri S, Gaál Z, Lavalley F, Mkrtumyan A, Nikonova E, Tentolouris N, Vidal J, Davies M. A global study of the unmet need for glycemic control and predictor factors among patients with type 2 diabetes mellitus who have achieved optimal fasting plasma glucose control on basal insulin. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017 Mar; 33 (3).
4. Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014; 384: 2228-2234.
5. Diamant M, Nauck MA, Shaginian R, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37: 2763-2773.
6. Shao N, Kuang HY, Hao M, Gao XY, Lin WJ, Zou W. Effects of exenatide on obesity and NAFLD with elevated liver enzymes in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; 30: 521-529.
7. Mathieu C, Rodbard HW, Cariou B, et al. A comparison of adding liraglutide versus a single daily dose of insulin aspart to insulin degludec in subjects with type 2 diabetes (BEGIN: VICTOZA ADD-ON). *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 636-644.
8. Roy-Duval C, Hanefeld M, Gentile S, et al. Advancing basal insulin glargine with prandial lixisenatide QD vs insulin glulisine QD or TID in type 2 diabetes: the GetGoal-Duo2 evidence-based trial (Abstract #78). *Diabetologia* 2015; 58 (Suppl. 1): S39.
9. Rosenstock J, Fonseca VA, Gross JL, et al. Advancing basal insulin replacement in type 2 diabetes inadequately controlled with insulin glargine plus oral agents: a comparison of adding albiglutide, a weekly GLP-1 receptor agonist, versus thrice-daily prandial insulin lispro. *Diabetes Care* 2014; 37: 2317-2325.
10. Kapitza C, Bode B, Ingwersen SH, Jacobsen LV, Poulsen P. Preserved pharmacokinetic exposure and distinct glycemic effects of insulin degludec and liraglutide in IDegLira, a fixed-ratio combination therapy. *Journal of Clinical Pharmacology*, 2015.
11. Gough SC, Bode B, Woo V, Rodbard HW, Linjawi S, Poulsen P, et al. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2 (11): 885-93, 2014.
12. Aroda V R, Rosenstock J, Wysham C, Unger J, Bellido D et Al. Efficacy and Safety of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin: The LixiLan-L Randomized Trial. *Diabetes Care* 2016 Nov; 39: 1972-1980.
13. Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, Hanefeld M et Al. Benefits of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide, Versus Insulin Glargine and Lixisenatide Monocomponents in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Oral Agents: The LixiLan-O Randomized Trial. *Diabetes Care* 2016; 39: 2026-2035.
14. Blonde L, Jendle J, Gross J, Woo V, Jiang H, Fahrback JL, Milicevic Z. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet*. 2015; 385 (9982): 2057-66.
15. Pozzilli P, Norwood P, Jódar E, Davies MJ, Ivanyi T, Jiang H, Woodward DB, Milicevic Z. Placebo-controlled, randomized trial of the addition of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide to titrated daily insulin glargine in patients with type 2 diabetes (AWARD-9). See comment in PubMed Commons below *Diabetes Obes Metab*. 2017 Jul; 19 (7): 1024-1031.

EVALUATION OF THE CELLULAR AND ANIMAL MODELS FOR THE STUDY OF ANTIOXIDANT ACTIVITY: THE IMPORTANCE OF NATURAL PRODUCTS

M. Cecati *Università Politecnica delle Marche, Ancona*

The free radical is an atom or group of atoms usually unstable and highly reactive because of its unconnected electrons that tend to form pairs with other electrons. In aerobic organisms, free radicals are generated during the oxygen utilization process. In physiological conditions, these byproducts of oxygen metabolism are not necessarily a threat because the body is equipped with sophisticated antioxidant systems that can remove them. However, if the production of free radicals is excessive or occurs in abnormal sites, the balance between formation and removal is lost and a condition of oxidative stress arises⁽¹⁾.

Precise regulation of the reduction and oxidation state (redox) is essential for cellular vitality, activation, proliferation and more in general for the organ function.

Scientific data show that oxidative stress is involved in pathological conditions, specially degenerative pathologies (eg.: atherosclerosis, hypertension, diabetes mellitus, Alzheimer) that arise as a consequence of the attack played by free radicals against biological molecules such as lipids, proteins and nucleic acids^(2, 3).

Antioxidants can be divided into two categories: enzymatic (eg.: superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, thioredoxin, glutathione transferase) and non-enzymatic (eg.: vitamin A, vitamin C, vitamin E, β -carotene, glutathione).

Some antioxidants are man-made while we need to get others from our diet by eating high-percentage antioxidant foods. Fruits and vegetables are good dietary sources of natural antioxidants.

The interest of scientific research in natural antioxidant has dramatically increased over the years by exploring different fields such as the antioxidants content in different foods, their bioavailability and bioaccessibility, and the molecular mechanism underlying their effectiveness.

Curcumin is probably one of the best known natural antioxidants. The discovery of curcumin dates back to about two centuries ago when Vogel and Pelletier reported isolation of the "yellow color" from the rhizomes of *Curcuma longa* (turmeric) and called it curcumin.

Although turmeric, the main source of curcumin, has been consumed as food spice and a medicinal herb for thousands of years in Asian countries, the formula and the structure of curcumin have not been scientifically identified until the mid-twentieth century.

The beneficial effects of curcumin are known and varied (eg.: antioxidant, antiinflammatory, anticancer, antimicrobial, neuroprotective and healing wounds).

NF- κ B is one of the targets of curcumin action. NF- κ B is a transcript regulator that controls the expression of genes involved in a wide variety of biological functions (eg.: immune and inflammatory response, cellular growth, and apoptosis). In an inactivated state, NF- κ B is found in the complex cytosolic

with the I κ B α inhibitory protein. Through the intermediation of integral membrane receptors, a variety of extracellular signals can activate the I κ B kinase enzyme (IKK). IKK, in turn, phosphorylates the I κ B α protein that releases NF- κ B.

Once activated, NF- κ B moves to the nucleus where it recognizes and binds to specific DNA sequences then recruiting other proteins, also included RNA polymerases that transcribe downstream DNA into mRNA.

Curcumin inhibits IKK kinase activity, thus preventing translocation of NF- κ B into the nucleus and blocking the NF κ B pathway that triggers the inflammatory response⁽⁴⁾.

The benefits of curcumin are wide and varied as well as demonstrated by results obtained *in vivo* and *in vitro* experiments by using this natural extract for studies on animal models and cell cultures.

In humans, the beneficial effects of turmeric are traditionally achieved through dietary consumption, even at low levels, over long periods of time. Obviously, a precise understanding of effective dose, safety, and mechanism of action is required for the rational use of turmeric in the treatment of human diseases. Despite of the improvement in the knowledge of curcumin action, some questions are still open.

The effective absorption of the curcumin is often low due to its poor water solubility and gastrointestinal absorption rates. So, could it be possible to increase the absorption of curcumin, anyway?

Assuming that it is possible, this improvement could have a paradoxical effect meaning a result opposite to the which normally is expected? Can we exclude that a high concentration of curcumin, achieved by an improvement in gastrointestinal absorption, can have some pro-oxidizing effects?

Although different clinical trials have been realized by administering curcumin pills to subjects recruited, there are currently no scientifically reliable indications of the possible effects on humans.

References

1. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative Stress and Antioxidant Defense. *WAO Journal* 2012; 5: 9-19
2. Ganguly G, Chakrabarti S, Chatterjee U, Saso L. Proteinopathy, oxidative stress and mitochondrial dysfunction: cross talk in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Drug Des Devel Ther.* 2017; 11: 797-810.
3. Karam BS, Chavez-Moreno A, Koh W, Akar JG, Akar FG. Oxidative stress and inflammation as central mediators of atrial fibrillation in obesity and diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2017; 16: 120.
4. Vecchi Brumatti L, Marcuzzi A, Tricarico PM, Zanin V, Girardelli M, Bianco AM. Curcumin and inflammatory bowel disease: potential and limits of innovative treatments. *Molecules.* 2014; 19: 21127-53.

OUTCOME GRAVIDICO NELLE PAZIENTI SOTTOPOSTE A CHIRURGIA BARIATRICA: INTERVENTO E MONITORAGGIO CLINICO-NUTRIZIONALE

CASISTICA DEL CENTRO INTERDISCIPLINARE PER LA GRAVE OBESITÀ DELLA A.O.U. SENESE E CONFRONTO CON UN GRUPPO DI CONTROLLO DI DONNE OBESE IN GRAVIDANZA NON SOTTOPOSTE A CHIRURGIA BARIATRICA

I. Del Ciondolo, E. Pasquini, L. Ceccarelli, B. Paolini

Azienda Ospedaliera Universitaria Senese Policlinico Santa Maria alle Scotte, Siena

RAZIONALE

L'obesità risulta in netto aumento nel sesso femminile in età fertile, WHO stima che nel 2014 nel mondo il tasso di donne obese in età fertile era circa il 15%. La donna obesa può presentare, oltre alle comorbidità legate all'obesità, ulteriori problematiche riguardanti all'apparato genitale e la sfera riproduttiva. Obesità e sovrappeso risultano molto spesso associate a fertilità anovulatoria e alterazioni del ciclo mestruale, risulta infatti una riduzione del 30% della probabilità di avere una gravidanza. La chirurgia bariatrica rappresenta talvolta l'unica terapia efficace per l'obesità aumentando le possibilità di concepimento naturale o medicalmente assistito.

MATERIALI E METODI

Il nostro studio analizza tutte le pazienti del Centro Interdisciplinare per la Grave Obesità dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Senese (C.I.G.O.) che hanno intrapreso una gravidanza dopo l'intervento di chirurgia bariatrica, la valutazione è stata fatta sulla casistica degli ultimi 10 anni, da gennaio 2007 a gennaio 2018 per un totale di 31 pazienti. Per tutte le pazienti sono stati effettuati, oltre ai controlli di routine, dei controlli aggiuntivi durante la gravidanza e l'allattamento, è stato elaborato uno schema dietetico specifico per gravidanza, prescritta un'adeguata supplementazione multivitaminica e proteica, valutati gli esami ematochimici (proteine totali, emoglobina, prealbumina, vitamina B12, acido folico, assetto marziale ed elettroliti) valutata la composizione corporea, ed è stato affiancato il counseling nutrizionale. Per tutte le gestanti, inoltre è stata valutata la storia pre concezionale mentre nelle gravidanze a termine sono stati analizzati anche alcuni parametri che riguardano il parto ed il neonato. Lo studio si è articolato in due tempi poiché il numero totale delle pazienti è 31 però allo stato attuale, 6 pazienti hanno avuto 2 gravidanze dopo l'intervento di chirurgia bariatrica, 4 gravidanze sono in corso, 2 pazienti hanno avuto un aborto spontaneo precoce, 2 pazienti hanno effettuato un'interruzione volontaria di gravidanza per cui sono state escluse dalla valutazione dell'outcome. Quindi la valutazione pre concezionale è stata effettuata sul totale del campione, mentre la valutazione dell'intervento clinico nutrizionale ed il monitoraggio, dell'outcome materno-fetale, è stato valutato su un totale di 29 gravidanze.

RISULTATI

Il campione è composto da 31 pazienti per un totale di 37 gravidanze dal momento che 6 di loro hanno avuto 2 gravidanze dopo l'intervento di chirurgia bariatrica, età media di

36 anni (range da 26 a 46 anni), peso medio ($112,9 \text{ Kg} \pm 20,06 \text{ DS}$) pre intervento, BMI medio ($45,1 \text{ Kg/h}^2 \pm 6,51 \text{ DS}$) pre intervento. Delle 31 pazienti, 11 sono state sottoposte ad intervento di bypass gastrico, 8 di mini bypass gastrico, 6 di sleeve gastrectomy, 5 di bendaggio gastrico e 1 di diversione biliopancreatica. Le comorbidità più frequenti sono state: tiroidite cronica autoimmune in ipotiroidismo, steatosi epatica di vario grado, OSAS, dislipidemie, ipertensione arteriosa, intolleranza ai carboidrati, diabete mellito di tipo II, ipovitaminosi D, etc. Al momento della gravidanza vi è stata una notevole riduzione sia del peso medio pre gravidico, che del BMI medio pre gravidico, rispetto al peso ed al BMI medio pre intervento passando quindi da un'obesità francamente patologica ad un'obesità di I° grado con relativo miglioramento sostanziale delle patologie associate all'obesità.

CONCLUSIONI

Nel complesso l'outcome materno fetale delle gravidanze post chirurgia bariatrica da noi valutate ha avuto risultati buoni. Il campione analizzato risulta piccolo, comunque i dati estrapolati sono concordanti con quelli della letteratura in merito, in particolare dai nostri dati emerge: aumento della fertilità in relazione al calo ponderale, maggiore rischio di sviluppare deficit nutrizionali in particolare negli interventi malassorbitivo/misti rispetto a quelli restrittivi, pertanto risulta estremamente importante la valutazione nutrizionale ed il counseling, presenza di possibili carenze vitaminiche in fase pre gravidica in particolare negli interventi di tipo malassorbitivo/misto, riduzione del rischio di diabete gestazionale, ipertensione arteriosa e preeclampsia, minore frequenza di neonati LGA (Large for Gestational Age) e macrosomici, maggiore frequenza di neonati SGA (Small for Gestational Age), aumento del rischio di parto pretermine, maggiori complicanze gravidiche e fetali negli interventi malassorbitivo/misti rispetto ai restrittivi.

Bibliografia

- Johansson K, Sven Cnattingius MD et al. *Outcome of Pregnancy after Bariatric Surgery*. N.Engl J Med 371; 9 February 26, 2015.
- Edison E., White M., et al. *Bariatric Surgery in Obese Women of Reproductive Age Improve Condition That Underline Fertility and Pregnancy Outcome: Retrospective Cohort Study of UK National Bariatric Surgery Registry (NBSR)*. Obes Surg. 2016 26: 2837-2842.
- Gonzalez I., Lecube A. et al. *Pregnancy after bariatric surgery: improving outcomes for mother and child*. International Journal of Women's Health 2016: 8 721-729.

THE RATIONAL USE OF GLUTEN-FREE DIET

A. Di Nicola *Dietitian Department of Diabetology, Dietology and Clinical Nutrition Santa Maria Hospital, Terni*

CELIAC DISEASE¹

Celiac Disease (CD) is a permanent intolerance to gluten, in genetically predisposed individuals, immunologically mediated. CD is the result of the interaction of environmental factor, mainly gluten, with immune and genetic factors.

The disease almost exclusively occurs in people with DQ2 or DQ8 haplotype².

In celiac patients, the dietary assumption of gluten determines chronic flogosis with bowel villous lesions at the small intestine level. Histological lesions are responsible of the malabsorption of some micro- and macro-nutrients. Nutritional status at diagnosis depends on how long the disease is active; the extent of intestinal inflammation, the degree of malabsorption, and dietary intake are also other factors that influence nutritional status.

Traditionally at diagnosis, in addition to malabsorption that often links to underweight, the common symptoms are lethargy, diarrhea and other gastrointestinal symptoms (like abdominal distension, pain, vomiting and constipation). The symptoms are due to the damage of enterocytes in the small intestine. There are not only gastrointestinal symptoms: celiac patients present anaemia and sometimes in subclinical form, neurological, gynaecological, cutaneous and bones manifestation.

Celiac Disease can occur at all ages in classical, subclinical or asymptomatic form.

DIAGNOSIS^A

The only way to confirm a Celiac Disease diagnosis is to have an intestinal biopsy.

An intestinal duodenal biopsy is considered the "Gold Standard" for diagnosis because it will tell if you have Celiac Disease, if your symptoms improve on a gluten-free diet due to a placebo effect (you feel better because you think you should) or if you have a different gastrointestinal disorder or sensitivity which responds to change in your diet.

Antibodies are used for diagnosis but also for screening; it is a simple blood dosage, less invasive than a biopsy. If the results of the antibody or genetic screening tests are positive, your doctor may suggest an endoscopic biopsy of your small intestine that is the only one test with a sure diagnosis. There are other antibody tests that is possible to do, but the tTG (Tissue Transglutaminase Antibodies) is the most used to CD diagnosis. IgA Endomysial antibody (EMA) and Deaminated gliadin peptide (DGP IgA and IgG) are the other two antibody tests used. In order to diagnose CD, it is necessary that at the moment of biopsy or antibody test, patients eat food with gluten.

If they eliminate gluten, biopsy and antibodies may not tell us the truth.

People with celiac disease carry one or both of the HLA DQ2 and DQ8 genes, but so does up to 25-30% of the general population. Carrying HLA DQ2 and/or DQ8 is not a diagnosis of celiac disease nor does it mean you will ever develop celiac disease, the risk is higher.

For these reason Genetic Test is not a test to diagnose CD. Although genetic test has value in its negative predictive power: lack of antigens makes the diagnosis of CD unlikely.

GLUTEN

The only treatment is strict adherence to a lifelong Gluten-Free diet (GFD).

But what is gluten? And where is it contained? Gluten refers to a group of protein present in wheat (gliadin), rye (secalin) and barley (hordein).

There are cereals that naturally not contain gluten, that can be used by celiac patients; in addition they can use Gluten Free Product processed by industry.

GLUTEN FREE CEREALS	CEREALS WITH GLUTEN*
Wheat	Wheat
Rye	Rye
Barley	Barley
Oat	Oat
Sorghum	Sorghum
Millet	Millet
Buckwheat	Buckwheat
Amaranth	Amaranth
Quinoa	Quinoa
Rice	Rice
Corn	Corn

*All flours from these cereals are prohibited

A particular case is oat. Avenin is the analogous of gliadin. Recent studies confirmed safety of oat for celiac patients but oat is often contaminated³ and for this reason prohibited (except products based on or containing oat present in the National Register of Gluten-Free Products of the Ministry of Health, which guarantees the suitability of the oat used).³

GLUTEN SENSITIVITY

Near to CD, there is another condition linked to the dietary assumption of gluten: Non Celiac Gluten Sensitivity (NCGS). It is a condition in which not celiac patients or wheat allergic report symptoms that respond to withdrawal of gluten from the diet. There is not a test to diagnose NCGS like in CD. After gluten exposure those with NCGS report more symptoms than those with CD, but in NCGS there are not villous atrophy and positives antibodies.

The real existence of NCGS is controversial because it is a condition without a diagnosis.

It can be related and confused with other diseases, and also it can be influenced by psychological factors.

REASONS TO FOLLOW A GFD

Apparently a GFD or to replace some traditional food with Gluten Free Products is the result of different reasons. These reasons are Celiac Disease and Gluten Sensitivity, but it is observable in clinical life that patients choose a GFD like a healthier choice. In people's mind Cereals is the group of food that contributes to overweight and causes meteorism and other gastrointestinal symptoms. Especially if it is present overweight or obesity, they choose to eliminate Gluten to lose weight. In reality, is it a healthier choice to follow a GFD without a real disease like CD?

The purpose of this relation is to highlights that a Gluten-free diet needs awareness.

	Kcal	Proteins	Lipids	Saturated Fats	Carbohydrates	Sugars	Fiber
Pasta	353	10.9	1.1	0.2	70.1	1.2	2.7
Pasta GF	355	9.8	2	0.5	70.5	1.2	2.7
Bread	269	9.6	3.1	0	60.9	1.2	3.3
Bread GF	249	3.8	4.7	1.1	44.7	0.5	5.2
Biscuits	429	7.2	13.5		73.7	2.5	1.9
Biscuits GF	425	9	15	1.3	70.3	23.8	2.5
Snack	363	7.1	13.1	2.5	62.3	1.9	
Snack GF	421	5.2	21	5	51.8	28.8	2.4

Comparison between Nutritional Values (on 100 g) of most used Gluten Free Food¹ and non Gluten Free Food²

¹ AIC, Celiac Italian Association

² CREA, Italian Research Centre of Food and Nutrition

In the table, there is a comparison between the nutritional values of pasta, bread, biscuits and sweet snack that are naturally not Gluten Free Food (that contain gluten) and products processed by industry without gluten. The nutritional values of the first group come from composition tables written by CREA (Research Centre of Food and Nutrition); the values of Gluten Free products are an average from the major leading companies producing GFF.

About Pasta there aren't many differences; only proteins are less in GFF, and lipids are 2 g versus 1,4 g in traditional pasta. In Bread We can find more differences on nutritional values, something to reflect on. At first calories are different, a point in favour of GF bread (289 vs 245 kcal), but the light differences in proteins and lipids in pasta are more evident in bread. We can highlight a loss of proteins and a major quantity of lipids, especially saturated lipids. We can also observe a minor quantity of carbohydrates (refers to 100 g) and even a higher quantity of sugars.

If pasta and bread are generally "not processed food" and it is possible to underline differences, these differences are also present in biscuits and snacks. Both GF biscuits and snacks are richer in lipids, especially saturated ones, and the calories are higher.

Why are there differences?

Gluten naturally promotes aggregation, elasticity and contributes to a better rising. The absence of gluten in GF food forces food industry to use naturally GF cereal (rice and potatoes) flours and pseudo-cereals (quinoa, amaranth) flours. These cereals are more difficult to process, so it is necessary the use of other ingredients to make these food tastier and better workable. The ingredients used are often lipids, especially vegetable oils, sodium or sugars. For this reason, the nutritional values of gluten-free food are different from the traditional ones.

OTHER ASPECTS OF GLUTEN-FREE FOOD

Increased Level of Saturated Lipids: this fact is due to the technical addition of lipid-rich ingredients, such as animal and vegetable oils, and emulsifiers (mono and di glycerides or fatty acids). Such ingredients are useful for the stabilization of gas bubbles and the reduction of kneading resistance and swelling of starch granules.⁴

High level of Sodium: it is useful for stabilising the structure and enhancing the taste and flavour, mainly in the products in which the first ingredient are tasteless starches⁵. That is why an high value of sodium in GF food.

Low content of Fiber: GF products are often inadequate in fiber's content⁶⁻⁷⁻⁸ because many GF food are made with starches of refined flours with a low fiber content. In recent years industry tries to increase the content of fiber with hydrocolloids and gums that have colloidal properties-improve structure, firmness, mouthfeel and acceptability⁹⁻¹⁰.

It is possible a deficiency of some B group vitamins, calcium, and iron: Gluten-Free foods do not contain as much micronutrients as their equivalents with gluten.

CELIAC DISEASE AND NUTRITIONAL STATUS

In the past CD was related to undernutrition.

At diagnosis, there is probably a malabsorption of micro- and macro-nutrients consequently to the inflammation of the small intestine that hinders their physiological absorption. Weight loss or short stature, diarrhea, abdominal pain and diseases related to nutrient's deficit are the features that characterized CD.

Today a new scenery is diffusing: CD contributes to overweight, obesity and metabolic disorders.

A prospective study showed 17,3% of the patients with CD were underweight and nearly 23% were overweight or obese¹¹. What are the motivations?

1) GF foods are less palatable than traditional ones, and for this reason, industry uses more sodium and lipids. Celiac patients consumed more energy in form of fat and less in the form of carbs.

2) Development of a carbohydrate aversion. Gluten is present in cereals, so it represents the "prohibited food".

3) After CD diagnosis, patients can eat without suffering symptoms and their absorptive capacity improves.

There are differences in composition about traditional foods and the GFF processed by industry, it is clear prefer GFF to naturally GF because it is more palatable but contributes to an excess of fat.

OUR MISSION

A dietitian, nutritional biologist or a dietologist, must educate celiac patients to a correct and balance diet.

The ideal GFD should meet an individual's nutritional needs and contain a balanced diet including both micro- and macro-nutrients. At diagnosis of CD, nutritional deficiencies should be evaluated and corrected with additional supplementation, which should be continued along with the GFD until mucosal healing is complete. Monitoring of the nutritional status using blood tests is prudent not only at the time of starting treatment but also during follow-up visits¹²⁻¹³⁻¹⁴.

Complex and simple carbohydrates should represent about 55% of total calories.

An adequate intake of dietary fiber (20–35 g/day based on age and gender) is recommended for patients with CD¹⁵.

Consideration should be given to the intake of gluten-free grains and pseudo-cereals (such as buckwheat, amaranth and quinoa) in which the fiber content ranges from 7 to 10 g per 100 g, well above the fiber content of other commonly used gluten-free grains and starches such as rice and potato. The same thing is valid for micronutrients like iron or folate. Processed food based on amaranth, quinoa and buckwheat have higher levels of protein, fat(good balance), fiber and minerals in comparison with those based on rice and corn, becoming good alternative ingredients for gluten free products¹⁶ (or for replace GFP).

Total fat intake should represent about 25–30% or less of the daily caloric intake. Monounsaturated and polyunsaturated fatty acids should provide at least 15 and 10% of total calories, respectively.

In order to prevent micronutrient deficiencies while on the GFD, at least four to five servings of fruit or vegetables a day has been recommended¹⁷.

Every diet needs to be associated with exercise to contribute an active lifestyle, especially if it is present overweight or for prevention.

CONCLUSION

In the end, the real reasons to follow a GFD are Celiac Disease (GFD is the only possible treatment) and Gluten Sensitivity (because patients feel better on a GFD) but not as a healthier choice. If patients follow a GFD as a healthier choice or because in vogue, it must educate them on a correct and balanced diet that includes gluten, that cannot be eliminated without a comproved pathology, because GFP aren't healthier than the traditional ones.

Bibliography

1. Lebewohl B., Ludvigsson J.F., Green P. H. R. Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity BMJ. 2015; 351: h4347.
2. Lundin KE, Scott H, Hansen T, et al. Gliadin-specific, HLA-DQ (alpha 1*0501, beta 1*0201) restricted T cells isolated from the small intestinal mucosa of celiac disease patients. J Exp Med 1993; 178: 187-96.
3. Hogberg L, Laurin P, Falth-Magnusson K, et al. Oats to children with newly diagnosed celiac disease: a randomized double blind study. Gut 2004; 53: 64954
4. Houben A, Hochstotter A and Becker T, Possibilities to increase the quality in gluten-free bread production: an overview. Eur Food Res Technol 235: 195-208 (2012).
5. Pellegrini N., Agostoni C., Nutritional aspects of gluten-free products, Society of Chemical Industry JSciFoodAgric (2015).
6. Thompson T, Dennis M, Higgins LA, Lee AR and Sharrett MK, Gluten-free diet survey: are Americans with coeliac disease consuming recommended amounts of fibre, iron, calcium, and grain-foods? JHumNutrDiet 18: 163-169 (2005).
7. Grehn S, Fridell K, Lilliecreutz Mand Hallert C, Dietary habits of Swedish adult coeliac patient treated by a gluten-free diet for 10 years. Scand J Nutr 45: 178-182 (2001).
8. Ohlund K, Olsson C, Hernell O and Ohlund I, Dietary short comings in children on a gluten-free diet. JHumNutrDiet 23: 294-300 (2010).
9. Marti A and Pagani M A, What can play the role of gluten in gluten Free pasta? Trends Food Sci Technol 31: 63-71 (2013).
10. Thompson T, Thiamin, riboflavin, and niacin contents of the gluten free diet: is the recause for concern? J Am Diet Assoc 99: S858-S862 (1999).
11. Cheng J, Brar PS, Lee AR, Green PH. Body mass index in celiac disease: beneficial effect of a gluten-free diet. J Clin Gastroenterol 2010; 44 (4): 267-71.
12. Garcia-Manzanares A, Lucendo AJ. Nutritional and dietary aspects of celiac disease. Nutr Clin Pract 2011; 26 (2): 163-73.
13. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. Am J Gastroenterol 2013; 108 (5): 656-76; quiz 677.
14. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. Gastroenterology 2006; 131 (6): 1981-2002.
15. Theethira T.G., Dennis M., Leffler D.A., Nutritional consequences of celiac disease and the gluten-free diet 2014 Expert review of gastroenterology & hepatology 2014 DOI: 10.1586/17474124.2014.876360.
16. Alvarez-Jubete L, Arendt EK, Gallagher E (2009) Nutritive value and chemical composition of pseudocereals as glutenfree ingredients. Int J Food Sci Nutr 60 (Suppl 4): 240-257. doi:10.1080/09637480902950597.
17. Saturni L, Ferretti G, Bacchetti T. The gluten-free diet: safety and nutritional quality. Nutrients 2010; 2 (1): 16-34.

Sitography

- A <https://celiac.org/celiac-disease/understanding-celiac-disease-2/diagnosing-celiac-disease/diagnosis/>
- B <http://www.celiachia.it/dieta/Dieta.aspx?SS=182&M=484>



IMPAIRED INSULIN SIGNALLING INDUCES CHANGES IN IRON METABOLISM - THE ROLE OF AKT/FOXO3A

J. Antosiewicz, A. Borkowska, M. Hałóń-Gołąbek Medical University of Gdansk, Department of Bioenergetics and Physiology of Exercise, Poland

J. Kortas, E. Ziemann Department of Physiology and Pharmacology, Gdansk University of Physical Education and Sport, Poland

A. Herman-Antosiewicz Department of Medical Biology and Genetics, University of Gdansk, Poland

Impairment of iron metabolism and inhibition of insulin signaling have been reported, however the interrelationship between these processes has not been studied. We hypothesized that an impaired Akt-FOXO3a signaling pathway, which is characteristic for insulin resistant tissue, triggers changes in the iron metabolism. The present study was performed on transgenic animals as well as on SH-SY5Y and C2C12 cell lines stably transfected with pcDNA 3.1 or vector coding for SOD1 G93A or FOXO3a TM-ER. In addition, elderly women who have undergone 12 weeks of Nordic walking training have been examined.

A significant decrease in p-Akt level and increase in skeletal muscle iron accumulation has been observed in transgenic animals. This was accompanied by an increase in the active form of FOXO3a and upregulation of atrogen-1. In SH-SY5Y cells stably expressing SOD1 G93A decrease in p-Akt and increase in ferritin L, H and non-heme iron levels were observed. Interestingly, insulin treatment significantly downregulated ferritin L and H proteins in these cells. Conversely, cells transfected with siRNA against Akt 1, 2, 3 respectively showed

a significant increase in the ferritin and active form of FOXO3a. In order to assess the role of FOXO3a in the ferritin expression, we constructed a line of SH-SY5Y cells that expressed FOXO3a fused at the C-terminus with the ligand-binding domain of the estrogen receptor (TM-ER) being activated by 4-hydroxytamoxifen (4OHT). Treatment of the cells with 4OHT significantly upregulated ferritin L and H proteins level. An increase in a body iron stores and tissue iron accumulation is a significant risk factor for age related morbidities like cancer, heart attack, diabetes and many others. Regular exercise has been shown to reduce oxidative stress and increase insulin sensitivity. Thus, our next goal was to evaluate how exercise influences iron metabolism in elderly women. We discovered that regular training lowered body iron stores and this was accompanied by decreased oxidative stress. In conclusions, our data suggest that impairment of insulin signaling (changes in Akt/FOXO3a signaling pathway) leads to changes in iron metabolism manifested by increase in ferritin L and H proteins levels, tissue iron accumulation and iron-dependent oxidative stress.

IPERGLICEMIA IN GRAVIDANZA E INSULINOTERAPIA

C. Lencioni *UO Malattie Metaboliche e Diabetologia, ASL Toscana Nord Ovest, PO Lucca*

L'iperglicemia preesistente (DM tipo 1 e 2) e quella insorta nel corso della gestazione (diabete gestazionale) rappresentano la più frequente complicanza della gravidanza. Tale condizione comporta un aumentato rischio di morbidità materno-fetale. L'iperglicemia delle prime settimane di gestazione aumenta il rischio di aborti spontanei e anomalie congenite, mentre quella delle ultime fasi della gravidanza determina un aumento delle complicanze perinatali. Nella gravidanza complicata da diabete è indispensabile perseguire un controllo metabolico ottimale. Gli studi sull'andamento glicemico nel corso di gravidanza fisiologica, hanno mostrato che il concetto di "normalità" in gravidanza è nettamente diverso dalla "normalità" in epoca non gravidica. I target glicemici in gravidanza sono molto ristretti e si deve mirare ad ottenere l'euglicemia con valori di HbA1c <6%. Nel I trimestre, caratteristicamente, si osserva una riduzione della glicemia a digiuno, con aumento delle escursioni glicemiche postprandiali; il II e III trimestre si caratterizzano invece per picchi iperglicemici ad insorgenza precoce. Il fabbisogno insulinico varia nel corso della gravidanza, con una riduzione del 10-20% nel primo trimestre. Il periodo successivo è caratterizzato da un incremento progressivo del fabbisogno insulinico, che raggiunge un plateau nel terzo trimestre, legato ad un aumento dell'insulino-resistenza, successivo alla maturazione dell'unità feto-placentare e finalizzato al trasferimento del glucosio al feto. Ottenere e mantenere un ottimo controllo metabolico, dalla fase di programmazione fino al termine della gravidanza rappresenta una sfida per il diabetologo. Gli schemi insulinici da adottare sono complessi e devono essere personalizzati al fine di limitare l'escursione glicemica postprandiale e garantire una costante insulinizzazione basale. L'avvento dei nuovi analoghi dell'insulina sia rapida che basale ha determinato un miglioramento dell'outcome materno-fetale rispetto all'uso dell'insulina umana, il loro utilizzo è attualmente ritenuto sicuro. L'FDA ha classificato l'insulina lispro e aspart sotto la categoria di rischio B in gravidanza, il loro uso è ampiamente diffuso. Per quanto riguarda l'insulina glulisina e glargine, i dati sono più limitati, anche se gli studi non mostrano aumento delle complicanze fetali e perinatali; queste insuline rimangono nella categoria C di rischio in gravidanza. Detemir, viceversa, è l'unica insulina a lunga durata di azione classificata nella categoria di rischio B in gravidanza. Negli ultimi anni si sta diffondendo sempre più l'utilizzo del microinfusore (CSII), soprattutto in fase di programmazione di gravidanza. Il suo utilizzo non ha ancora evidenziato un significativo miglioramento degli outcome materno-

fetali rispetto alla terapia multiniettiva, tuttavia le donne ottengono il miglioramento metabolico più velocemente, presentano un fabbisogno insulinico inferiore e un ridotto numero di ipoglicemie e al termine della gravidanza presentano un controllo metabolico migliore. L'avvento del monitoraggio in continuo della gravidanza associato o meno all'uso del microinfusore, sta segnando un cambiamento epocale nel management dell'iperglicemia in gravidanza, in quanto consente di avere informazioni circa l'andamento glicemico nel corso della gravidanza che erano impensabili fino a pochi anni fa. Studi recenti hanno evidenziato che l'utilizzo del monitoraggio in continuo delle glicemie in gravidanza, è in grado di migliorare il controllo metabolico, ridurre la variabilità glicemica e migliorare gli endpoint connessi all'outcome materno-fetale. I modelli integrati microinfusore-sensore sono dotati di un sistema di allarmi per ipo- iperglicemia e sospensione predittiva dell'infusione dell'insulina in previsione di un'ipoglicemia. Lo scenario della gestione dell'iperglicemia in gravidanza è in rapido cambiamento, occorre intensificare i programmi di educazione delle giovani pazienti in età fertile, dato che le nuove tecnologie richiedono un'educazione strutturata della paziente, che deve iniziare in epoca preconcezionale.

Bibliografia

1. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016; www.standarditaliani.it.
2. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes 2018. American Diabetes Association. Diabetes Care 2018 Jan; 41 (Supplement 1): S137-S143.
3. Insulin for the treatment of women with gestational diabetes. Brown J, Grzeskowiak L, Williamson K, Downie MR, Crowther CA. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Nov 5.
4. Safety of insulin analogues as compared with human insulin in pregnancy. Toledano Y, Hadar E, Hod M. Expert Opin Drug Saf. 2016 Jul; 15 (7): 963-73. The care of pregestational and gestational diabetes and drug metabolism considerations. Maka S, Heddrington & Stephen N. Davis. Expert opinion on drug metabolism & toxicology, 2017. Vol. 13, no. 10, 1029-1038.
5. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. Denice S Feig, Lois E Donovan, Rosa Corcoy, Kellie E Murphy, Stephanie A Amiel, Katharine F Hunt, Elizabeth Asztalos, Jon F R Barrett, J Johanna Sanchez, Alberto de Leiva, Moshe Hod, Lois Jovanovic, Erin Keely, Ruth McManus, Eileen K Hutton, Claire L Meek, Zoe A Stewart, Tim Wysocki, Robert O'Brien, Katrina Ruedy, Craig Kollman, George Tomlinson, Helen R Murphy, on behalf of the CONCEPTT Collaborative Group* Lancet 2017; 390: 2347-59.

NUTRIZIONE, SOCIETÀ E ARTE: L'ALIMENTAZIONE MEDITERRANEA, UNA CERTEZZA DI BENESSERE E BELLEZZA

G. Fatati *Presidente Fondazione ADI*

IL RAPPORTO TRA ARTE, OBESITÀ E DONNA

La figura femminile nelle arti figurative ha ricoperto una veste simbolica diversa nel corso dei secoli, di pari passo con l'evoluzione delle tecniche artistiche e degli stili, con il variare del gusto estetico e con il diverso modo di concepire il ruolo della donna nella società. La Venere di Willendorf ci fa capire come nelle antiche civiltà la donna fosse considerata depositaria del principio della vita e della fecondità. Per il pittore, però, la donna è anzitutto forma. Nella Venere allo specchio di Rubens le forme sensuali sono attraversate da una luce calda che insieme alla tonalità brillante dei colori crea vivaci contrasti facendo risaltare la prorompente bellezza della dea. Le donne di Botero, contrariamente a quanto si pensa, non sono grasse ma soltanto voluminose. L'artista ha più volte sottolineato quanto il punto cardine della sua arte sia il volume che ama dipingere. L'impressione che si riceve guardando i suoi dipinti è che i personaggi rappresentati sembrino impermeabili ai sentimenti. In una intervista recentemente pubblicata, Botero afferma che la fissità dei volti gli è stata ispirata dall'arte egiziana, ma soprattutto da Piero della Francesca, i cui personaggi guardano nel vuoto, i loro occhi si perdono in qualche punto dello spazio. La pittura di Fatati mostra donne diverse dalle tipologie precedentemente descritte. Italo Tomassoni sostiene che Fatati agisce sulla pagina, sulla superficie piatta e assolutamente non profonda della pagina con un linguaggio che è tutto al di qua della pagina. E i volti delle donne rapite dalla morte, Maddalena e Viviana, le sue donne, sono dolci, rasserenate da un sentimento di quiete e i corpi si librano sul foglio come angeliche ballerine. Anche la donna obesa, Gliceria che dorme insieme al suo gatto, sembra rapita e leggera, elegante in una pace senza tempo.

IL BENESSERE: ALIMENTAZIONE E AUTOREALIZZAZIONE

Il benessere influenza la qualità della vita ed è in diretto rapporto con la capacità di autorealizzazione del singolo che altro non è se non il grado di soddisfazione personale a cui un individuo può arrivare. Lowenberg afferma che l'adesione a un corretto stile di vita è più semplice in presenza di uno stato socio-economico elevato e di un buon livello di autorealizzazione. La globalizzazione e Internet mettono in crisi i modelli di Lowenberg e Maslow perché sono in grado di creare identità artificiali. Nel mondo dell'arte, per quanto mi riguarda, il benessere e l'autorealizzazione possono essere impersonati dalla Giunone di Rembrandt, regina consapevole e autorealizzata.

DIETA MEDITERRANEA, SALUTE E MORALE

Esiste un corpus di evidenze scientifiche assai vasto che dimostra gli effetti positivi della dieta mediterranea (nell'accezione portata avanti da Ancel Keys) sia sulla longevità, sia sulle malattie cardiovascolari, sia su alcuni tumori, sia su malattie croniche, come il diabete e l'obesità. L'aderenza a un regime alimentare mediterraneo è in grado di favorire fenomeni epigenetici positivi quali la metilazione di geni che regolano l'infiammazione e i conseguenti fenomeni degenerativi. Tra i componenti positivi della dieta mediterranea vi sono sempre frutta e vegetali, tra i negativi le carni. Quelli che oggi noi consideriamo alimenti assolutamente favorevoli al nostro benessere hanno avuto un ruolo nella cultura e nella morale fortemente

controverso. La mela è il frutto che racchiude in sé i significati più complessi, coinvolgenti e contraddittori: da simbolo del peccato originale a mezzo infido per privare Biancaneve della vita. La stessa cosa si può dire per le erbe capaci di curare ma anche di favorire i roghi di quelle donne che ne conoscevano le proprietà salutistiche. Le arti figurative hanno espresso in modo eccezionale l'evoluzione del pensiero in questo ambito.

I FUTURISTI E L'ALIMENTAZIONE MEDITERRANEA

In una storia largamente oscura com'è quella della cucina casalinga italiana, il capitolo della nascita dei sistemi gastronomici è uno dei più misteriosi. Comunque è innegabile l'esistenza di ricette regionali e/o locali che si identificano con gruppi di popolazione e più di altri elementi ne sono carattere distintivo. L'omologazione consensuale dei comportamenti che fa nascere il senso di appartenenza a una società si ritrova non solo nella religione e nel misticismo ma anche nella simultaneità dei desideri consumistici e dei modi per soddisfarli. La cucina insieme alla lingua rappresenta l'ultima cosa che resta a chi migra, ma anche a chi subisce la migrazione, e può essere elemento di confronto di identità diverse e di scontro di identità. La cucina futurista che Marinetti voleva regolata come il motore di un idrovolante per alte velocità, al fine di creare un'armonia tra il palato degli uomini e la loro vita di oggi e di domani, è stata sicuramente vissuta dai contemporanei come una provocazione e non è stata accettata. Rileggere oggi la gastronomia futurista vuol dire avere a disposizione una straordinaria visione della cultura di quel periodo, dei suoi ideali e del suo approccio alla realtà. Anche se lontana dalle tradizioni della alimentazione mediterranea, ne condivide uno dei pilastri: la convivialità e l'ottimismo a tavola, da contrapporre al pericoloso panico deprimente dei diversi periodi, ciclici e ricorrenti, di crisi economiche mondiali di cui appare imprecisabile lo sviluppo.

RISOLUZIONE UNESCO - 6.41 E MEDITERRANEITÀ

L'UNESCO ha iscritto nel 2010 la dieta mediterranea nella Intangible Heritage Lists (IHL); dopo circa un anno si è avuta la pubblicazione della nuova piramide alimentare che in qualche modo ne è una conseguenza. Il concetto di dieta mediterranea ha subito una progressiva evoluzione, da un modello alimentare sano a un modello alimentare sostenibile, in cui la nutrizione, il cibo, le culture, le persone, l'ambiente e la sostenibilità interagiscono e si integrano. Secondo la definizione della FAO, sono sostenibili i modelli alimentari che hanno un basso impatto ambientale e contribuiscono alla sicurezza alimentare e a uno stile di vita sano per le generazioni attuali e future. Un'alimentazione sostenibile rispetta la biodiversità e gli ecosistemi, è culturalmente accettabile e accessibile, economicamente sostenibile, adeguata dal punto di vista nutrizionale e contribuisce a ottimizzare le risorse naturali e umane. La dieta mediterranea (MD) è uno dei modelli alimentari più sostenibili per l'ambiente e la salute.

ALIMENTAZIONE MEDITERRANEA E BELLEZZA

Nel suo senso più profondo, la bellezza è un qualcosa che genera un senso di riflessione benevola sul significato della propria esistenza dentro il mondo naturale. Si possono distinguere 5 concetti del bello:

- Il bello come manifestazione del bene. È la teoria platonica del bello. Secondo Platone (Atene, 428/427 a.C. - Atene, 348/347 a.C.), alla sola bellezza, tra tutte le sostanze perfette, toccò il privilegio di essere la più evidente e la più amabile.
 - Il bello come manifestazione del vero. È proprio dell'età romantica. Per Hegel, il rappresentante più significativo dell'idealismo tedesco, bellezza e verità sono la stessa cosa. Si distinguono solo nel fatto che nella verità l'idea ha la sua manifestazione oggettiva e universale mentre nel bello essa ha la sua manifestazione sensibile.
 - Il bello come simmetria. Aristotele (Stagira, 384 a.C. o 383 a.C. - Calcide, 322 a.C.) scrive che il bello è costituito dall'ordine, dalla simmetria e da una grandezza adatta a essere abbracciata nel suo insieme da un sol colpo d'occhio. Questa dottrina fu accettata dagli Stoici e grazie a loro anche da Cicerone: Come nel corpo esiste un'armonia di fattezze ben proporzionate congiunta con un bel colorito, che si chiama bellezza, così per l'anima l'uniformità e la coerenza delle opinioni e dei giudizi congiunta ad una certa fermezza e immutabilità, che è conseguenza della virtù o contiene l'essenza stessa della virtù si chiama bellezza (Tusc. Disp. IV, 13,31). Il bello come simmetria è una nozione che verrà ripresa da molti artisti del Rinascimento come Leonardo nel suo Trattato della pittura.
 - Il bello come perfezione sensibile. È una nozione che si afferma con la nascita dell'Estetica. Da Baumgarten passando per Hume si arriva alla definizione kantiana di bello: È ciò che piace universalmente e senza concetti.
 - Il bello come perfezione espressiva. Benedetto Croce (Pescasseroli, 25 febbraio 1866 - Napoli, 20 novembre 1952) ha detto: Ci sembra lecito e opportuno definire la bellezza espressione riuscita o meglio espressione senz'altro giacché l'espressione, quando non è riuscita, non è espressione.
- Mediterraneità ovvero la via mediterranea ad una sana alimentazione è un neologismo che descrive un atto complesso e un modo particolare di vivere l'atto alimentare. Sei sono le dimensioni rilevanti per definire il tratto di personalità tipico della via mediterranea all'alimentazione:
1. Lo spazio è uno spazio localistico, dove ogni Paese propone una sua peculiarità, spesso legata ad una specificità produttiva o agricola ma è anche memoria. La cucina - ovvero Il bello come perfezione sensibile rappresentato dal Caravaggio nella Cena in Emmaus del 1602

2. Il tempo come "spazio" fisico, mentale e sociale dedicato al rapporto con il cibo, in tutte le sue dimensioni: preparazione, consumo, condivisione ovvero l'orto - Il bello come simmetria.
3. L'economia come corretto utilizzo delle risorse: gli animali dell'aia - Il bello come manifestazione del vero.
4. Relazioni: Nel Mediterraneo mangiare è mangiare con qualcuno. "Dividere il pane o il cibo significava fondare e rendere sacre unioni, legami, rapporti" (festività religiose)- Il bello come manifestazione del bene è rappresentato da Duccio di Boninsegna nell'Ultima Cena.
5. Cultura: le coltivazioni adatte ai luoghi e alle esigenze del gruppo familiare. È la precarietà stessa della realtà che rende colti e si sposa con la cucina della frutta - il bello come perfezione espressiva: La Canestra di frutta del Caravaggio, conservata nella Pinacoteca Ambrosiana di Milano ne è un mirabile esempio.
6. Politica che è la somma di spazio, tempo, economia, relazioni e cultura e la capacità di partecipare (teoria cucinato - donna). Tali concetti sono stati espressi mirabilmente da Diego Velázquez (Siviglia, 6 giugno 1599 - Madrid, 6 agosto 1660) nel Cristo in casa di Marta e Maria.

CONCLUSIONI

Nel guardare Bellezza mediterranea (Mediterranean Beauty) di Jules Joseph Lefèbvre (Tournan-en-Brie, 14 marzo 1836 - Parigi, 24 febbraio 1911) non possiamo non pensare che la donna mediterranea è espressione del bello come manifestazione del bene e non solo. L'autore è noto principalmente per i suoi nudi, un genere nel quale riveleggiava con William Bouguereau. Nel 1868 la sua Donna sdraiata fece sensazione; la sua opera più celebre è La Verità, una donna nuda con lo specchio, oggi al Musée d'Orsay. Eppure, quando ritrae la bellezza mediterranea, la donna giovane, è vestita, i capelli raccolti sotto un fazzolettone e in grembo compare una spiga di grano simbolo della primavera, della natura e della fertilità. L'alimentazione mediterranea e la donna che la rappresenta sono una certezza di benessere e bellezza.

Bibliografia

1. Fatati G. Mediterraneità. Pisa: Pacini Editore 2012.
2. Fatati G. Sustainable diet: history lessons. Recent Prog Med 2015; 106 (11): 540-4.
3. Fatati G: Nutrizione Società e Arte. L'alimentazione mediterranea, una certezza di benessere e bellezza.: Pacini Editore 2017.

ERAS: ASPETTI NUTRIZIONALI E PRINCIPI DELL'IMMUNONUTRIZIONE

P. Coata Dietista, Ospedale Mauriziano Umberto I, Torino

L'ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) è un programma multimodale e multidisciplinare costituito da procedure chirurgiche ed elementi di cura perioperatoria che hanno come obiettivo quello di ottimizzare il percorso di cura perioperatorio nel paziente candidato alla chirurgia elettiva maggiore, riducendo lo stress chirurgico del paziente in termini metabolici, fisici ed emotivi e favorendo più velocemente il ritorno del paziente alle funzioni fisiologiche con conseguente riduzione della durata della degenza.

Nel programma ERAS la gestione nutrizionale perioperatoria è uno degli elementi fondamentali perché rientra a far parte delle strategie preoperatorie che, nel loro insieme, ottimizzano le condizioni psico-fisiche del paziente.

Il 65% dei pazienti sottoposti a chirurgia maggiore del tratto gastrointestinale risulta malnutrito.

Uno stato di malnutrizione o di elevato rischio di malnutrizione prima di un intervento chirurgico si associa spesso ad un aumentato rischio di mortalità e morbidità post-operatoria, ad un aumento della durata di degenza ospedaliera e di riammissioni. Come indicato dalla letteratura lo stato nutrizionale è un predittore di complicanze post operatorie per cui la sua valutazione è essenziale.

Nel management della chirurgia del tratto gastrointestinale, la complessità del periodo post operatorio ha portato ad investigare se specifici nutrienti dati in quantità corrette possano fornire substrati che modulano la risposta infiammatoria.

Negli ultimi anni molti studi clinici randomizzati hanno studiato i benefici clinici dell'immunonutrizione perioperatoria nei pz chirurgici. Questi studi hanno dimostrato che, pazienti trattati con immunonutrienti prima e dopo la chirurgia elettiva maggiore del tratto gastrointestinale, hanno una riduzione significativa sia delle infezioni post operatorie sia dei tempi di degenza ospedaliera.

Questi risultati confermano il concetto che, un punto chiave nella chirurgia elettiva gastrointestinale è anticipare l'immunonutrizione prima dell'intervento. Grazie a queste evidenze sia l'ESPEN (European Society of Parenteral and Enteral Nutrition) che l'ASPEN (American Society of Parenteral and Enteral Nutrition) hanno riportato che l'immunonutrizione perioperatoria è indicata in tutti i pazienti, indipendentemente dal loro stato nutrizionale di base. Nei normonutriti per 5 -7 giorni prima dell'intervento, nei malnutriti o nei pazienti ad alto rischio di malnutrizione per 10-14 giorni prima dell'intervento (evidenza grado A) ESPEN.

Sono comunque ancora necessari ulteriori studi per chiarire meglio la dose ottimale di ciascun substrato in modo da ottimizzare e massimizzare i benefici in questi pazienti.

L'immunonutrizione riduce significativamente il tasso di morbidità soprattutto le complicanze infettive post operatorie.

ASPETTI NUTRIZIONALI NELLA FASE PRE-OPERATORIA

- **Counselling nutrizionale preoperatorio:** consiste nel mettere a conoscenza il paziente degli aspetti nutrizionali del protocollo ERAS al fine di favorire la sua responsabilizzazione e l'adesione attiva al percorso di cura perioperatorio.
- Gli obiettivi del counselling nutrizionale sono di aumentare la compliance del paziente agli interventi nutrizionali previsti dal percorso ERAS, ridurre l'ansia, la paura preopera-

toria ed i possibili errori che potrebbero compromettere il buon esito del programma. Viene utilizzato come supporto un opuscolo informativo consegnato dagli infermieri durante il precovero.

- **Valutazione del rischio nutrizionale:** come da indicazioni delle linee guida ERAS la valutazione va effettuata nella fase di pre-ospedalizzazione utilizzando test di screening e attuando interventi di supporto per ottimizzare o migliorare lo stato nutrizionale dei pazienti identificati a rischio di malnutrizione o già malnutriti. Molti sono attualmente gli screening validati per l'identificazione della malnutrizione ma il più validato in area chirurgica è l'NRS 2002 che rimane il migliore predittore di complicanze post chirurgiche.

Al fine di valutare più profondamente l'entità della malnutrizione, la valutazione prosegue con ulteriori rilevazioni quali il calcolo dell'intake calorico/proteico, i dati antropometrici, il calo ponderale, l'esame obiettivo, la presenza o meno di sintomi che possono impattare sullo stato nutrizionale.

- **Riduzione del digiuno preoperatorio:** mentre per un intervento di chirurgia tradizionale è prevista la sospensione alimentare dei solidi e dei liquidi dalla mezzanotte del giorno precedente l'intervento, nel percorso ERAS la sospensione dell'alimentazione avviene con la seguente modalità: sospensione degli alimenti solidi 6-8 ore prima dell'intervento e sospensione dei liquidi chiari 2 ore prima dell'intervento. (Linee Guida ESA ASA).

I liquidi chiari sono quei liquidi che non hanno particelle solide in sospensione, es: acqua, the, caffè, succhi di frutta senza polpa, bevande idrosaline per sportivi. L'assunzione di questi liquidi chiari è sicura perché lasciano lo stomaco in circa 90 minuti non impattando quindi sulla quantità del contenuto gastrico prima dell'intervento.

La pratica del digiuno dalla mezzanotte adottata per ridurre il rischio di aspirazione del contenuto gastrico durante l'intervento, non ha mostrato nel tempo alcun fondamento scientifico. Di contro, studi su animali e sull'uomo hanno evidenziato che il digiuno preoperatorio aggrava l'insulino resistenza, peggiora lo stato metabolico ed aumenta lo stress chirurgico.

- **Preparazione metabolica attraverso il carico dei carboidrati:** il protocollo ERAS prevede l'assunzione di un carico di glucidi, attraverso un supplemento nutrizionale orale, specificatamente formulato e costituito esclusivamente da carboidrati (maltodestrine). Gli obiettivi sono di stimolare il rilascio endogeno di insulina in modo da portare il metabolismo dallo stato catabolico allo stato anabolico, di consentire l'immagazzinamento di glicogeno (col digiuno e lo stress chirurgico invece si esauriscono le riserve di glicogeno prima dell'intervento) e poi di migliorare lo stato di benessere del paziente. A tale scopo si somministrano per via orale bevande contenenti il 12.5% di maltodestrine nella dose di 800ml (100 gr di carboidrati) il giorno e la sera prima dell'intervento e di 400ml (50 gr di carboidrati) fino a 2 ore prima dell'intervento.

ASPETTI NUTRIZIONALI NELLA FASE POST-OPERATORIA

- **Rialimentazione postoperatoria precoce:** rispetto ad un intervento di chirurgia tradizionale, nel percorso ERAS la ri-

presa dell'alimentazione inizia il primo giorno postoperatorio, con una dieta leggera facilmente digeribile. La rialimentazione precoce, attuata entro 24 ore dall'intervento è sicura e non aumenta il rischio di complicanze postoperatorie (deiscenza anastomosi, polmonite da aspirazione, mortalità) come indicato nella revisione sistematica della Cochrane del 2006.

La precoce rialimentazione è importante perché la presenza di nutrienti nell'intestino favorisce la ripresa della funzionalità intestinale.

La rialimentazione nei percorsi ERAS, anche se ben tollerata dai pazienti (dal 70 al 90%), è facilitata da alcune strategie tipiche del protocollo come l'abolizione dell'uso di oppiacei, utilizzo di analgesia multimodale, profilassi della PONV, ridotta utilizzazione di infusioni di fluidi ed elettroliti nel periodo peri-operatorio e precoce mobilitazione.

Come tipo di dieta post operatoria è pratica diffusa quella di utilizzare una dieta a base di liquidi chiari come primo pasto post operatorio. Una serie di studi ha documentato che non ci sono differenze significative per l'incidenza di vomito e distensione addominale nell'utilizzo di una dieta solida rispetto a una dieta liquida. Un recente studio RCT condotto su pazienti sottoposti a chirurgia colo-rettale, ha mostrato che una dieta a basso contenuto di fibre in prima giornata si associa a una minor incidenza di nausea e ad una più rapida ripresa della funzionalità intestinale. Nella chirurgia gastrica le linee guida ERAS raccomandano la ripresa dell'alimentazione in prima giornata post operatoria (grado di raccomandazione debole). Nella chirurgia pancreatica raccomandano una ripresa precoce con una dieta senza restrizioni.

Bibliografia

- Andersen HK, Lewis SJ, Thomas S. Early enteral nutrition within 24h of colorectal surgery versus later commencement of feeding for postoperative complications. Cochrane Database Syst Rev 2006; (4): CD004080.
- Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hbner M, Klek S, Laviano A, Ljungqvist O, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. Clin. Nutr. 2017; 36 (3): 623-50.
- Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS?) Society recommendations. World J Surg. 2013; 37 (2): 259-284.
- I sabel Prieto, Sara Montemuino, Javier Luna, Maria Victoria de Torres, Enrique Amaya: The role of immunonutritional support in cancer treatment: current evidence, 2016.
- Ilaria Bachini: Il percorso di cura peri-operatorio ERAS: una revisione degli aspetti metabolico-nutrizionali del programma. 2017.
- Calder PC. Immunonutrition in surgical and critically ill patients. Br J Nutr. 2007; 98 (Suppl1): S133-9.
- Kreyman KG. Early nutrition support in critical care: a European perspective. Curr Opin Clin Metab Care 2008; 11(2): 156-9.
- Waitzberg DL, Saito H, Plank LD, Jamieson GG, Jagannath P, Hwang TL, et al. Postsurgical infections are reduced with specialized nutrition support. World J Surg 2006; 30 (8): 1592-604.
- Steenhagen E. Enhanced Recovery After Surgery: It's Time to Change Practice! Nutrition in Clinical Practice 2016; 31 (1): 18-29.
- Cerantola Y, Valerio M, Persson B, et al. Guidelines for perioperative care after radical cystectomy for bladder cancer: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations. Clin Nutr. 2012; 32 (6): 879-887.
- Mortensen K, Nilsson M, Slim K, et al. Consensus guidelines for enhanced recovery after Surgery (ERAS). Society recommendations Br J Surg 2014; 101 (10): 1209-1229.
- Car CS, Ling KD, Boulos P, Singer M. Randomized trial of safety and efficacy of immediate postoperative enteral feeding in patients undergoing gastrointestinal resection. BMJ 1996; 312 (7035) 869-871.
- Andersen HK, Lewis SJ, Thomas S. Early enteral nutrition within 24h of colorectal surgery versus later commencement of feeding for postoperative complications. Cochrane Database Syst Rev 2006; (4): CD004080.
- Warren J, Bhalla V, Cresci G. Postoperative Diet Advancement: Surgical Dogma vs Evidence-Based Medicine. Nutr Con Pract. 2011; 26 (2): 115-125.
- Lau C, Phillips E. Et al. Early use of low residue diet is superior to clear liquid diet after elective colorectal surgery: a randomized controlled trial. Ann Surg 2014; 260 (4): 641-649.
- Lassen K, Coolsen MM, Slim K, et al. Guidelines for perioperative care for pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations. Clin Nutr. 2012; 31 (6): 817-887.



LA DIAGNOSTICA DIFFERENZIALE NELLA MALNUTRIZIONE CALORICA-PROTEICA

L. Lucchin Direttore UOC di Dietetica e Nutrizione Clinica, Azienda Sanitaria dell'Alto Adige, Comprensorio di Bolzano

Sembra definitivamente acclarato lo stato confusionale che caratterizza la pratica della valutazione dello stato di nutrizione e il trattamento e monitoraggio conseguenti, specie nel paziente degente.

Prendendo in considerazione la malnutrizione calorico-proteica (MCP), le implicazioni cliniche, economiche, soggettive sulla qualità della vita e di ordine etico, pur rilevanti e scientificamente documentate, risultano sistematicamente ridimensionate, se non addirittura ignorate.

Il fenomeno, che è annoso (*quasi invariato dagli anni '70*) e permane rilevante (*interessa mediamente il 30% dei degenti, con % maggiori nei pazienti anziani e una prevalenza della forma iatrogena non inferiore al 15%¹⁻²*) e trasversale nelle varie latitudini e longitudini³, non sembra avere una spiegazione razionalmente soddisfacente.

Di certo, la crescente e preoccupante ipocrisia che caratterizza la classe medica, pubblicamente schierata in modo massivo a favore della best-practice (*ma l'utilizzo di test di screening si aggira sul 33%⁴*), ma nel riscontro pratico ingiustificatamente latitante, è una determinante importante. Nella confusa dialettica sulla MCP vengono sformati, dalla ricerca, nuovi paradossi; ad esempio quello che, a fronte di un inaccettabile scarso rilevamento di parametri banali quali peso ed altezza nel paziente ricoverato, aumentano le opzioni diagnostiche e la conseguente necessità d'identificarle. Se non si è nemmeno in grado d'identificare precocemente la MCP, come si può pensare di pretendere che si riesca facilmente a sottoclassificarla in: 1) inedia (*starvation*), 2) marasma, 3) deperimento (*wasting*), 4) kwashiorkor, 5) sindrome ipermetabolica-ipermetabolica, 6) pre-sarcopenia, 7) sarcopenia

nia, 8) obesità sarcopenica, 9) dynapenia, 10) obesità dynapenica, 11) osteoporosi, 12) pre-cachexia, 13) cachexia, 14) cachexia refrattaria.

Un ulteriore paradosso assilla gli specialisti del settore della nutrizione clinica, che da un lato dovrebbero promuovere l'implementazione sistematica della valutazione dello stato di nutrizione nei pazienti utilizzando strategie convincenti ma semplificate, quindi il più semplici possibile e, dall'altro, dovrebbero maneggiare bene questa diagnostica differenziale, in modo da rendere intuibile ai tanti scettici che questa materia specialistica possiede la stessa dignità delle altre discipline mediche e come tale vanno ricercati e consultati gli operatori di riferimento.

Nel 2010 è stata proposta una classificazione della MCP, fondamentalmente basata sulla presenza o meno di malattia acuta o cronica⁵: 1) starvation-related malnutrition (SRM) in cui la flogosi è assente come nell'anoressia nervosa, nell'inedia o nel marasma; 2) chronic disease-related malnutrition (CRM) in cui è presente una flogosi; 3) acute disease or injury-related malnutrition (ARM) in cui sono presenti flogosi di grossa entità.

Questa classificazione aiuta ad orientarsi nella diagnostica, perché nel primo caso (SRM) sono presenti le forme che colpiscono prevalentemente i bambini (*marasma* e *kwashiorkor*) e gli adulti non ammalati che per varie cause non assumono i nutrienti necessari (*deperimento*, *inedia*), nel secondo (CRM) le altre 9 espressioni di MCP con l'eccezione della sindrome ipermetabolica-ipermetabolica presente nel terzo caso (ARM). In ambito pediatrico la distinzione tra *kwashiorkor* è possibile, oltre che per lo scarso accrescimento staturale-ponderale (*dimagrimento più marcato nel marasma*) che accomuna le due condizioni, verificando l'assenza di edemi (*anche al viso*) e la povertà del grasso sottocutaneo nel marasma in cui l'appetito viene conservato. Modifiche mentali, nella strutturazione del capello e dermatosi sono invece più marcate e caratteristiche nel *kwashiorkor*.

Il marasma è anche lo stadio avanzato dell'*inedia* (*starvation*) dell'adulto, diagnosticabile in presenza di una riduzione della massa muscolare ($FFMI_{(kg/m^2)} \leq 14,4$ nell'uomo e $15,0$ nella donna)⁶ e della massa grassa ($\leq 15\%$ nell'uomo e 24% nella donna). Il Council of Nutrition Appetite Questionnaire (CNAQ)⁷ risulta ≤ 28 e gli indici di flogosi non presentano variazioni significative.

Il **deperimento avanzato** (*wasting*) è un'associazione d'inedia, sarcopenia e cachexia.

La **pre-sarcopenia** è una condizione in parte età correlata che però, se non trattata evolve in sarcopenia. È caratterizzata da una riduzione della massa muscolare, ottenibile applicando la formula di Janssen alla rilevazione bioimpedenziometrica. Se questo dato si suddivide per il quadrato dell'altezza si ottiene l'indice muscolare scheletrico (SMI) i cui cut-off sono: per il rischio moderato $\leq 10,75$ per l'uomo e $6,75$ per la donna e per il rischio elevato $\leq 8,5$ per l'uomo e $5,75$ kg/m² per la donna.

La **sarcopenia**, oltre ad una riduzione dello SMI presenta una dinamometria della mano (HGS) < 27 per l'uomo e 17 kg per la donna. Il fenotipo I è caratterizzato da basso SMI, basso Gait Speed e normale HGS e il fenotipo II da basso SMI e presenza di osteoporosi e fratture.

La **sarcopenia severa** somma ai riscontri della sarcopenia anche una velocità del cammino $< 0,8$ m/sec (Gait Speed - GS).

La **dinapenia** presenta le stesse anomalie funzionali della sarcopenia severa senza il riscontro di un'alterazione dello SMI.

L'**obesità dinapenica** somma alle anomalie della dinapenia, l'aumento del tessuto adiposo riscontrabile calcolando il BMI e misurando la circonferenza addominale.

L'**obesità sarcopenica**, oltre a presentare aumento del tessuto adiposo, ha anche un ridotto SMI e HGS. Il GS può essere normale o ridotto.

La presenza di patologia cronica, specie oncologica, comporta la presenza di una forma di MCP denominata cachexia. Sono stati identificati 3 gradini che vanno precocemente identificati per le possibili implicazioni prognostiche⁸.

La **pre-cachexia** si caratterizza per un calo ponderale involontario $< 5\%$ del peso abituale in 6 mesi e presenza di anoressia/ridotto introito per os (*interessa circa il 55% dei pazienti*), più almeno 1 alterazione biochimica in senso flogistico cronico (PCR; IL-6; TNF- α).

Se il calo ponderale è $>$ del 5% del peso abituale in 6 mesi, oppure l'IMC è < 20 kg/m² (*attenzione all'influenza della ritenzione idrica*) e il calo ponderale $> 2\%$ del peso abituale, oppure si riscontra sarcopenia e sempre calo ponderale $> 2\%$, in presenza d'ipoalbuminemia ($< 3,2$ g/dl); Hb < 12 g/l; aumento parametri flogistici (PCR > 5 mg/l; IL-6 > 4 pg/ml; TNF- α), oppure anoressia/astenia (*REE aumentato*) si è in presenza di **cachexia**.

Infine, l'evoluzione verso la **cachexia refrattaria** si ha quando la cachexia si associa a non responsività ai trattamenti specifici, a un indice di Karnovsky < 40 e a un'aspettativa di vita < 3 mesi.

La **Sindrome ipermetabolica-ipermetabolica** è una espressione della MCP tipica delle forme acute di malattia (*traumi, sepsi, flogosi acute, ustioni, chirurgia maggiore*). Il BEE aumenta di almeno il 15% ed è sempre presente una perdita d'azoto ≥ 5 g die. Molto frequente inoltre l'aumento del liquido extra-cellulare.

Alla luce di quanto riportato dovrebbe risultare evidente quanto strategico potrebbe essere il catalogare sistematicamente queste condizioni di MCP.

Bibliografia

1. Lucchin L. La malnutrizione ospedaliera in Italia. Da Gentile MG Obesità, anoressia e bulimia nervosa, malnutrizione ospedaliera. Aggiornamenti in nutrizione clinica e patologie correlate 17. Mattioli 1885 Eds Fidenza 2009: 223-232.
2. Lucchin L, D'Amico A, Gentile MG, Battistini NC, Fusco MA, Palmo A, Muscaritoli M, Contaldo F, Cereda E and the PIMAI Group. A nationally representative survey of hospital malnutrition: the Italian PIMAI (Project: Iatrogenic Malnutrition in Italy) study. *Mediterranean J of Nutrition and Metabolism* 2013: 171-180; 2009.
3. Jensen Res AP n°3 -12 november 2003 on food and nutrition care in hospitals. 860th Meeting of the Minister's Deputies. Food and nutritional care in hospitals: how to prevent undernutrition. Report and recommendations of the Committee of Experts on Nutrition, Food Safety and Consumer Protection. November 2002.
4. Schindler K, Pernicka E, Laviano A, Howard P, Schütz T, Bauer P, Grecu I, Jonkers C, Kondrup J, Ljungqvist O, Mouhieddine M, Pichard C, Singer P, Schneider S, Schuh C, Hiesmayr M; Nutrition-Day Audit Team. How nutritional risk is assessed and managed in European hospitals: a survey of 21,007 patients findings from the 2007-2008 cross-sectional nutritionDay survey. *Clin Nutr.* 2010 Oct; 29 (5): 552-9. doi: 10.1016/j.clnu.2010.04.001
5. Jensen, GL, Mirtallo, J, Compher, C. Adult starvation and disease-related malnutrition: a proposal for etiology-based diagnosis in the clinical practice setting from the International Consensus Guideline Committee. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010; 34: 156-159.
6. Narumi T, Watanabe T, Kadowaki S, Takahashi T, Yokoyama M, Kinoshita D, Honda Y, Funayama A, Nishiyama S, Takahashi H, Arimoto T, Shishido T, Miyamoto T, Kubota I. Sarcopenia evaluated

by fat-free mass index is an important prognostic factor in patients with chronic heart failure. *Eur J Intern Med.* 2015 Mar;26(2):118-22. doi: 10.1016/j.ejim.2015.01.008. Epub 2015 Feb 3.

7. Wilson MM, Thomas DR, Rubenstein LZ, Chibnall JT, Anderson S, Baxi A, Diebold MR, Morley JE. Appetite assessment: simple appetite questionnaire predicts weight loss in community-dwelling adults and nursing home residents. *Am J Clin Nutr.* 2005 Nov; 82 (5): 1074-81.

8. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, Jatoi A, Loprinzi C, MacDonald N, Mantovani G, Davis M, Muscaritoli M, Ottery F, Radbruch L, Ravasco P, Walsh D, Wilcock A, Kaasa S. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* 2011 May; 12 (5): 489-95. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7. Epub 2011 Feb 4.



CRITICITÀ NUTRIZIONALI NELLA GESTIONE DEL PAZIENTE SARCOPENICO

B. Paolini UOSA Dietetica e Nutrizione Clinica - AOU Senese, Policlinico Santa Maria alle Scotte, Siena

Con sarcopenia è definita la presenza di alterazioni della massa muscolare, della forza muscolare, della qualità del muscolo con ripercussioni molto gravi che determinano alterazioni nella mobilitazione e portano a disabilità, affaticamento, rischio di alterazioni metaboliche, cadute e mortalità. Tra le cause l'invecchiamento, che si accompagna ad una graduale perdita di massa e forza muscolare, che comporta una progressiva impotenza funzionale e disabilità fisica. Una scarsa performance fisica è stata osservata nei soggetti anziani in sovrappeso, questa è infatti influenzata negativamente dal grado di infiltrazione di tessuto adiposo nel muscolo scheletrico.

Anche gli ormoni giocano un ruolo importante, il testosterone in particolare gioca un ruolo centrale rispetto alla sarcopenia. Contribuisce infatti all'aumento della massa muscolare e attiva cellule satellite, che sostengono l'aumento delle funzioni muscolari. Quando il testosterone inizia a diminuire con l'età, non solo si ha una decrescita nella sintesi delle proteine muscolari ma anche una minore produzione di cellule satellite che sono essenziali per la riparazione dei muscoli.

Un altro motivo per cui l'invecchiamento è spesso associato alla sarcopenia è che gli anziani mantengono con più difficoltà la loro dieta normale. Un'adeguata assunzione di proteine e l'esercizio fisico sono i fattori principali nella prevenzione e nella gestione della sarcopenia. Il 40% degli anziani non assume adeguate quantità di proteine, agenti antiossidanti, omega 3 e vitamina D con la dieta a causa di vari fattori (sociali, psicologici, medici, età correlati).

Invecchiamento e disabilità fisica, inoltre, sono correlati con l'aumento della massa grassa, in particolare del grasso viscerale, che è un importante fattore di rischio per lo sviluppo di malattie metaboliche e cardiovascolari. La combinazione tra l'eccesso di grasso corporeo e la ridotta massa e/o forza muscolare è definita obesità sarcopenica (SO).

Diversi studi prospettici hanno suggerito che la massa muscolare diminuisca di circa il 6% per decade dopo la metà della vita. La diminuzione della forza muscolare è prevalentemente dovuta ad una massa muscolare inferiore. Sarcopenia primaria è il termine usato per definire la sarcopenia causata dall'invecchiamento stesso, mentre la sarcopenia secondaria descrive la sarcopenia causata da disuso (immobilità o inattività fisica), malattia (insufficienza dell'organo avanzato, malignità, malattie neurodegenerative o endocrine) e inadeguate nutrizione. Sarcopenia è strettamente associata a fragilità, disabilità fisica, ospedalizzazione, osteoporosi, osteoartrite e persino mortalità.

DIAGNOSTICA DELLA SARCOPENIA

I metodi di misura non sono facili nell'anziano, come valutare la massa muscolare si fa riferimento alla consensus EWGSOP 2010. I criteri diagnostici valutano, la scarsa massa muscolare e ridotta forza muscolare, misurata tramite Hand Grip, o ridotta performance muscolare, misurata attraverso la velocità nella camminata o potenza muscolare; si parla di sarcopenia severa qualora siano presenti tutte le condizioni.

TC e RM sono tecniche molto precise, gold standard per la stima della massa magra. Gli alti costi, l'applicazione limitata a certi distretti corporei e l'esposizione a radiazioni riducono il loro utilizzo nella pratica clinica.

DXA è un metodo alternativo interessante, dà una minima esposizione del paziente a radiazioni, tuttavia il suo utilizzo è limitato in quanto non è portatile.

L'analisi bioimpedenziometrica è un test poco costoso, facile da usare, facilmente riproducibile ed è appropriato sia per pazienti ambulatori sia per pazienti ricoverati.

I risultati della BIA correlano con i dati ottenuti con la RM, esistono equazioni predittive validate nelle varie popolazioni e anche nella popolazione anziana. Limitazioni si possono avere nei pazienti con alterazioni dei fluidi corporei come cirrosi epatica, IRC, scompenso cardiaco o neoplasie in stadio avanzato.

L'approccio più ragionevole e condiviso è la diagnosi precoce, al fine di intervenire tramite più fronti: adeguatezza della dieta, eventuale integrazione, regolare esercizio fisico.

Bibliografia

1. Norman K et al. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis: clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clin Nutr* 2012.
2. Biolo G, Cederholm T, Muscaritoli M. Muscle contractile and metabolic dysfunction is a common feature of sarcopenia of aging and chronic diseases: From sarcopenic obesity to cachexia. *Clin Nutr* 2014; 33: 737-48.
3. Campbell AJ, Spears GFS, Brown JS, Busby WJ, Borrie MJ. Anthropometric measurements as predictors of mortality in a community population aged 70 years and over. *Age Ageing* 1990; 19: 131-5.
4. Caregaro L, Alberino F, Amodio P, Merkel C, Bolognesi M, Angeli P, Gatta A. Malnutrition in alcoholic and virus-related cirrhosis. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 602-609.
5. Cruz-Jentof AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel J-P, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2010; 39: 412-23.
6. Prado CMM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB,

- Martin L, Baracos VE. *Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study*. Lancet Oncol 2008; 9: 629-35.
7. T. Charles et al. Sarcopenia, obesity, and natural killer cell immune senescence in aging: altered cytokine levels as a common mechanism. Aging aug 2012 4,n 8
8. E. Christophe Prevalence of low muscle mass according to body mass index in older adults. Nutrition 2017 124-129
9. J. Arshad et al. Presence of obesity is associated with lower mortality in elderly patients with implantable cardioverter defibrillator. 2017 Macmillan Publishers Limited.
10. MC Kyung. Sarcopenia and sarcopenic obesity. KJIM 2016; 31: 1054-1060.
11. M Ping et al. Sarcopenia and sarcopenic obesity among men aged 80 years and older in Beijing: prevalence and its association with functional performance. 2014 Geriatr Gerontol Int, 14 (sup1): 29-35.



LA TERAPIA DEL PAZIENTE SARCOPENICO

M. Rondanelli, M. Nichetti, S. Perna Dipartimento di Sanità Pubblica, Unità Endocrino-Nutrizionale, ASP di Pavia, Polo Universitario Geriatrico, Università di Pavia

La sarcopenia è definita dall'European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP), come una sindrome caratterizzata dalla perdita progressiva e generalizzata di massa e/o forza muscolare o funzione.

La misura della massa muscolare viene effettuata mediante utilizzo della metodica DXA oppure la stima può essere calcolata mediante antropometria o bioimpedenziometria; la valutazione della forza muscolare si effettua mediante misurazione della forza muscolare isometrica della mano mediante l'utilizzo dell'handgrip; la funzione può essere valutata con appositi test quale ad esempio il Short Physical Performance Battery (SPPB).

La prevalenza della sarcopenia è compresa in un range pari al 5-13% nella popolazione fra i 60-70 anni, ma aumenta fino al 11-50% nei soggetti con un'età superiore agli 80 anni. Nella maggior parte dei pazienti anziani, l'insorgenza della sarcopenia è multi-fattoriale e le principali cause identificate sono di natura metabolica, infiammatoria, neurologica, ormonale, nutrizionale e funzionale.

Diversi studi hanno riportato come la sintesi proteica muscolare nei soggetti anziani sia ridotta del 30% rispetto ai giovani ed il catabolismo sia notevolmente aumentato, soprattutto a causa della mancanza di attività fisica. Si assiste ad una riduzione delle fibre muscolari a contrazione rapida, le quali passano da una media del 60% nel soggetto giovane sedentario al 30% dopo gli 80 anni, comportando una riduzione della potenza, che è data dalla forza moltiplicata per la velocità di contrazione. Si manifesta inoltre una riduzione della capacità neuromuscolare di reclutamento e sincronizzazione delle fibre muscolari stesse.

L'eziopatogenesi della sarcopenia è multifattoriale, seppur veda come causa principale l'alterazione del metabolismo proteico a livello del tessuto muscolare, nel quale i processi proteolitici non sono accompagnati da un'adeguata proteo-sintesi all'interno del fisiologico turnover e le cellule muscolari perdono, progressivamente, la sensibilità allo stimolo anabolico indotto dall'aminoacido essenziale leucina e dall'IGF-1 (Insulin like Growth Factor) venendosi così a manifestare il fenomeno definito come "resistenza anabolica".

Recentemente, è stato dimostrato che il muscolo scheletrico produce una varietà di molecole denominate "miochine", che agiscono in modo autocrino, paracrino ed endocrino. Le più importanti tra queste sono le interleuchine IL-6, IL-8, IL-15, Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), e Leukemia Inhibitory Factor (LIF). L'attività fisica ha un ruolo favorevole

nel delicato equilibrio tra miochine, che è decisamente spostato verso uno stato pro-infiammatorio da uno stile di vita sedentario: l'infiammazione peggiora la sarcopenia e l'accumulo di grasso nel contesto del muscolo scheletrico, creando un circolo vizioso che riduce la forza muscolare e favorisce l'inattività muscolare.

L'approccio più razionale da seguire per rallentare il decorso della sarcopenia vede l'abbinamento di un'adeguata nutrizione, eventualmente associata all'utilizzo di integratori e/o alimenti a fini medici speciali, e di un regolare programma di esercizio fisico, preferibilmente di resistenza. Trattamenti alternativi basati su somministrazioni di ormoni, quali testosterone, GH, estrogeni trovano ancora qualche controversia e richiedono ulteriori indagini, anche se sono attualmente in corso interessanti studi sui modulatori selettivi dei recettori degli androgeni.

La biodisponibilità degli aminoacidi gioca un ruolo determinante nella regolazione del metabolismo proteico del soggetto anziano ed è per questo motivo che una terapia nutrizionale deve necessariamente essere tesa al recupero della sensibilità muscolare ed allo stimolo proteino-sintetico indotto dagli aminoacidi, andando a combattere la resistenza anabolica.

Nel corso degli ultimi anni l'analisi delle diverse strategie nutrizionali condotte in questa direzione ha permesso di definire alcuni concetti chiave, espressi recentemente dal position paper del PROT-AGE Study group.

Per mantenere e recuperare il muscolo, gli anziani hanno bisogno di assumere un quantitativo maggiore di proteine con la dieta rispetto ai giovani; le persone anziane dovrebbero consumare un apporto medio giornaliero di proteine pari a un range di 1,0-1,2 g/kg di peso corporeo/die.

La soglia per pasto anabolico di assunzione di proteine/aminoacidi deve essere maggiore nei soggetti anziani (cioè, da 25 a 30 g di proteine per pasto, contenente circa 2,5-2,8 g di leucina), in confronto con i giovani adulti.

Nella tabella 1 sono riportati i nutrienti e farmaci utili nella terapia della sarcopenia.

Un nostro recente studio randomizzato (Am J Clin Nutr. 2016; 103 (3): 830-40) ha dimostrato come, in un gruppo di 130 soggetti sarcopenici, l'assunzione quotidiana di un alimento a fini medici speciali costituito da 22 g di proteine da siero di latte, 11 grammi di aminoacidi di cui 4 g di leucina, e 100UI di vitamina D in associazione ad attività fisica determini nel gruppo trattato, rispetto al gruppo placebo, un au-

mento della massa muscolare valutata mediante densitometro (+1.7 kg, $P < 0.001$), un aumento della forza muscolare ($P = 0.001$), della componente fisica del test SF-36 ($P = 0.030$), delle attività del quotidiano valutate mediante activities of daily living (ADL) ($P = 0.001$), dello stato di nutrizione valutato mediante mini nutritional assessment ($P = 0.003$), dei valori ematici di insulin-like growth factor I ($P = 0.002$), e una riduzione dello stato infiammatorio valutato mediante proteina C reattiva ($P = 0.038$).

Nutrienti	Proteine ed aminoacidi (aminoacidi essenziali, essenziali e non essenziali)
	Antiossidanti: Vitamina E, vitamina C, polifenoli, resveratrolo
	Vitamine: Vitamina D, vitamina B6 e vitamina B12
	Minerali: magnesio e zinco
	Omega 3
Farmaci	Antagonisti del sistema renina-angiotensina
	Anti-infiammatori
Terapia nutrizionale sostitutiva	Testosterone
	GH
	Terapia combinata T e GH
	Terapie
	MDA-S

Tabella 1. Nutrienti e farmaci utili nella terapia della sarcopenia

Bibliografia

- Rondanelli M, Klersy C, Terracol G, Talluri J, Maugeri R, Guido D, Faliva MA, Solerte BS, Fioravanti M, Lukaski H, Perna S. Whey protein, amino acids, and vitamin D supplementation with physical activity increases fat-free mass and strength, functionality, and quality of life and decreases inflammation in sarcopenic elderly. *Am J Clin Nutr.* 2016; 103 (3): 830-40.
- Abellan van Kan G. Epidemiology and consequences of sarcopenia. *J Nutr Health Aging* 2009; 13: 708-12.
- Frontera WR, Hughes VA, Fielding RA, Fiatarone MA, Evans WJ, Roubenoff R. Aging of skeletal muscle: a 12 year longitudinal study. *J Appl Physiol* 2000; 88: 1321-6.
- Delmonico MJ, Harris TB, Lee JS et al. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 769-74.
- Paddon-Jones D. Interplay of stress and physical inactivity on muscle loss: nutritional countermeasures. *J Nutr* 2006; 136: 2123-6.
- Dardevet D, Rémond D, Peyron MA, Papet I, Savary-Auzeloux I, Mosoni L. Muscle wasting and resistance of muscle anabolism: the "anabolic threshold concept" for adapted nutritional strategies during sarcopenia. *ScientificWorldJournal* 2012; 2012: 269531.
- Paddon-Jones D, Rasmussen BB. Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12: 86-90.
- Bauer J, Biolo G, Cederholm T et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14: 542-59.



ORIENTARSI NELLA SCELTA DELLE PROTEINE DEL SIERO DEL LATTE

G. Salvadori Responsabile della Qualità LB LYOpharm

Il siero di latte è un sotto prodotto del latte, recuperato a livello industriale dopo la cagliata del formaggio; contiene lattosio, sali minerali, una frazione lipidica e una discreta quantità di proteine, ricche peraltro di aminoacidi ramificati.

Le Proteine di siero del latte (WHEY PROTEIN), in generale, rappresentano il 20% delle proteine totali del latte, sono ricche in aminoacidi essenziali, peptidi funzionali, antiossidanti e immunoglobuline.

Sono oggetto di crescente interesse da parte del mondo scientifico e tecnologico-industriale, grazie a studi e evidenze cliniche che ne documentano un ruolo importante in termini di beneficio clinico-dietetico.

Nel latte si trovano, inoltre, le caseine che costituiscono il restante 80% proteico totale; disperse in soluzione sotto forma di micelle formate a loro volta da sub-micelle, sono costituite dall'associazione idrofobica dei quattro tipi di caseina del latte. Per quanto riguarda la composizione aminoacidica, le caseine sono ricche di prolina e di aminoacidi fosforilati, come la serina, ma risultano carenti in solforati. Per questo il loro score di Valore Biologico risulta discretamente elevato (85/90), ma comunque più basso di quello di riferimento OMS dell'albume d'uovo (100), e nettamente inferiore rispetto a quello delle siero proteine, che a seconda del loro grado di purificazione, può raggiungere uno score di 130, come nel caso di specifiche proteine liofilizzate purificate, non idrolizzate.

Le siero proteine comprendono principalmente le β -lattoglobuline e le α -lattalbumine, e in frazione minore albumina, lattoferrina, immunoglobuline, glicomacropetide, lisozima e lattoperoxidasi.

Dal punto di vista dello spettro aminoacidico, differiscono dalle caseine essendo più ricche di aminoacidi solforati come la cisteina e presentando notevoli quantità di triptofano, soprattutto le α -lattalbumine.

Le caseine, a causa della loro struttura e della loro natura micellare, sono più difficili da digerire. Per questo motivo sono considerate proteine a lento assorbimento, mentre è stato rilevato che le siero proteine garantiscono un innalzamento del livello aminoacidico sanguigno più veloce e più intenso favorendo però una sintesi proteica del 68%, rispetto al 31% delle caseine. Le WHEY PROTEIN sono quindi più digeribili e vengono assimilate più velocemente rispetto ai caseinati, i quali sembra possano appesantire il rene.

Le proteine del siero inoltre stimolano l'innalzamento dei livelli di insulina. Questo è un fattore positivo dal lato sportivo ad esempio, in quanto tale ormone, legandosi alla superficie delle cellule muscolari, permette di facilitare l'ingresso del glucosio nei muscoli, tramite la attivazione di specifiche proteine trasportatrici, le GLUT 4. In questo modo si vanno ad integrare più velocemente le scorte di glicogeno consumate durante un allenamento intenso.

Riassumendo:

- Le **caseine** sono proteine a lento assorbimento, che permettono di ridurre il catabolismo proteico, ma presentano assibuline e le α -lattalbumine, e in frazione minore albumina, lattoferrina, immunoglobuline, glicomacropetide, lisozima e lattoperoxidasi.

Le siero proteine garantiscono un innalzamento del livello aminoacidico sanguigno più veloce e più intenso favorendo però una sintesi proteica del 68%, rispetto al 31% delle caseine. Le WHEY PROTEIN sono quindi più digeribili e vengono assimilate più velocemente rispetto ai caseinati, i quali sembra possano appesantire il rene.

milazione lenta e graduale, un marcato retrogusto di latte e un VB inferiore a quello dell'albume d'uovo di riferimento.

- Le **siero proteine** d'altro canto sono ad assorbimento veloce e permettono una maggiore e più rapida assimilazione e digeribilità rispetto alle caseine, presentando inoltre un VB molto elevato. Particolari tecniche di purificazione presenti attualmente a livello industriale ne garantiscono inoltre l'assenza di sapore e odore.

RUOLO DELLE SIEROPROTEINE NELLA SARCOPENIA

Il muscolo scheletrico è un organo fondamentale per la locomozione, performance fisica e nel metabolismo energetico; è importante preservare la massa muscolare, la quale viene progressivamente persa fisiologicamente con l'invecchiamento. Il contenuto proteico considerato nelle normali diete contribuisce proprio al mantenimento della massa muscolare, riducendo l'insorgenza della sarcopenia, definita come perdita di massa, funzione e performance muscolare correlata all'età. A tale scopo, la qualità delle proteine assunte è molto importante: la digeribilità, il contenuto di amminoacidi essenziali (in particolare di leucina) e ramificati rendono le WHEY PROTEIN il maggiore stimolo per la sintesi proteica rispetto ad altre proteine, come ad esempio la caseina o la soia (Lancha, Zanella et al. 2017).

Anche il danno muscolare indotto dall'esercizio fisico, così come i markers infiammatori risultano migliorati con l'assunzione di WHEY PROTEIN (Morton, Kayani et al. 2009; Freudenreich and Volek 2012).

L'isoleucina contenuta in esse aumenta poi l'espressione di membrana del GLUT4, principale trasportatore del glucosio nel muscolo scheletrico, migliorando quindi la sensibilità insulinica (Morato, Lollo et al. 2013).

Le proprietà funzionali del muscolo come contrattilità, estensibilità, elasticità e eccitabilità sono recuperate meglio dopo un insulto se la dieta viene addizionata con WHEY PROTEIN anziché caseina (Martin, Ratel et al. 2013). Il più alto contenuto di leucina ed il più rapido assorbimento delle sieroproteine stimola infine maggiormente la formazione di massa magra in soggetti sottoposti ad esercizio di resistenza rispetto alle proteine della soia (Volek, Volk et al. 2013).

Le WHEY PROTEIN svolgono inoltre una funzione protettiva sulla sarcopenia, fattori di rischio della quale sono l'età, la malnutrizione, l'inattività fisica e patologie croniche. Gli amminoacidi essenziali, e fra questi in particolare la leucina, svolgono il ruolo di potente stimolo anabolico sulla sintesi proteica muscolare. Le WHEY PROTEIN, grazie appunto ad un rapido assorbimento e al contenuto di leucina, sono più efficaci della caseina in tal senso (Beasley, Shikany et al. 2013).

WHEY PROTEIN CONTRO STRESS OSSIDATIVO

Lo stress ossidativo è una condizione patologica causata dalla rottura dell'equilibrio fisiologico fra la produzione e l'eliminazione, da parte dei sistemi di difesa antiossidanti, di specie chimiche ossidanti.

Lo stress ossidativo è una caratteristica che accomuna patologie di svariata natura: fibrosi cistica, polmonite, diabete, cancro, aterosclerosi, cardiopatia ischemica e malattie neurodegenerative (Essick and Sam 2010).

Gli oligosaccaridi contenuti nelle WHEY PROTEIN, ricchi in cistina, cisteina e gammaglutamil-cisteina sono i principali precursori del glutathione, antiossidante cellulare che ha potere immunomodulante, antiossidante e detossificante nei confronti dei carcinogeni. Attraverso l'aumento del glutathione intracellulare si combatte l'effetto degli agenti stressanti, modu-

lando la produzione delle citochine pro-infiammatorie (Hill, Rho et al. 2013); si può inoltre riscontrare un ruolo protettivo sui neuroni affetti da patologie neurodegenerative (Ross, Gray et al. 2012) e anche sulle cellule tumorali *in vitro* attraverso la formazione dei ROS (reactive oxygen species), che riducono lo stress ossidativo (Piccolomini, Iskandar et al. 2012).

Lo stress ossidativo viene fronteggiato dall'utilizzo delle sieroproteine non solo attraverso l'induzione del glutathione, ma anche attraverso altri meccanismi:

- l'induzione dei livelli di HSP70 e HSP90, proteine in grado di proteggere i tessuti dallo stress ossidativo (de Moura, Lollo et al. 2013)
- l'induzione di fattori di crescita vascolare (VEGF) (Moura, Lollo et al. 2014)
- la capacità ferro chelante, che migliora il danno cellulare specie se mediato dai ROS (Park, Gleit et al. 2007; Kim, Paik et al. 2013)
- l'attività di rimozione dei radicali liberi (Kerasioti, Stagos et al. 2014)

RUOLO NEL CONTROLLO DELL'OBESITÀ E DEL DIABETE

Il diabete è un problema di salute pubblica di notevole impatto, considerando le complicanze che da esso ne derivano, come retinopatia, angiopatia, ipossia, neuropatie e difficoltà nella guarigione delle ferite, con la formazione di ulcere che portano di sovente ad amputazioni.

Molti danni causati dal diabete sono dovuti al fatto che questa patologia induce l'aumento della quantità di radicali liberi nell'organismo.

Queste sostanze sono molto dannose: rendono più rapido l'invecchiamento dei tessuti, alterando tutte le strutture cellulari.

Diverse ricerche sottolineano ancora una volta la relazione tra diabete e radicali liberi. Lo stress ossidativo, considerato come la quantità di radicali liberi presenti nell'organismo, sembra essere più alto del normale nei soggetti diabetici. Inoltre, valori più elevati si registrano nei soggetti che hanno sviluppato una complicanza; ciò suggerisce che sia proprio lo stress ossidativo una delle cause delle complicanze diabetiche.

Tuttavia, è ancora da valutare se un trattamento a base di antiossidanti sia in grado di prevenire le complicanze legate alla patologia.

Il meccanismo specifico delle proteine di siero di latte è quello di aumentare i livelli di glutathione, che rappresenta la principale difesa antiossidante dell'organismo. La caratteristica più importante è quella di essere molto ricche in cisteina, precursore del glutathione, e perciò potenzialmente in grado di aumentare le difese antiossidanti dell'organismo maggiormente rispetto ad altre fonti proteiche.

L'assunzione di proteine di siero del latte, oltre a risultare efficace nel ridurre il glucosio plasmatico nei soggetti sani, ha evidenziato un miglioramento della tolleranza al glucosio nei soggetti diabetici, oltre alla riduzione del peso corporeo con mantenimento della massa magra. Secondo altri autori, con una preservazione della massa magra ed un effetto sulla termogenesi, le WHEY PROTEIN potrebbero contribuire favorevolmente alla riduzione di complicanze legate al rischio cardiovascolare (Pal and Radavelli-Bagatini 2013).

Rispetto ad altre proteine, le proteine del siero di latte assunte prima di un pasto libero hanno una maggiore efficacia nel controllo dell'appetito e dei parametri antropometrici di soggetti obesi (Tahavorgar, Vafa et al. 2014).

Il consumo di WHEY PROTEIN prima del pasto migliora il picco glicemico post prandiale sia attraverso meccanismi insulinomediati e non (Akhavan, Luhovyy et al. 2014): i possi-

bili meccanismi sono un effetto sulla lipolisi e lipogenesi, sull'appetito e una riduzione dell'assorbimento dei grassi (Douglas, Reynolds et al. 2011). Questi effetti sulla lipogenesi epatica si riscontrerebbero anche per brevi periodi di assunzione (Freudenberg, Petzke et al. 2013).

Oltre allo stimolo della sintesi proteica, le WHEY PROTEIN sono insulino-sensibilizzanti attraverso un'azione diretta, mediata soprattutto dalla ricchezza in amminoacidi ramificati (Mortensen, Holmer-Jensen et al. 2012; Salehi, Gunnerud et al. 2012) ed indiretta, parzialmente mediata dalle incretine (Graf, Egert et al. 2011).

L'azione anoressizzante di contro è legata al rilascio di colecistochinina (CCK), PYY e GIP leptina e GLP-1 e alla diminuzione dell'ormone anoressizzante grelina. Inoltre i peptidi bioattivi generati dalle WHEY PROTEIN sono inibitori endogeni della dipeptidil -petidasi-4 (DPP-4) nell'intestino prossimale, prevenendo la degradazione delle incretine stesse (inibitori delle DPP4 sono stati infatti identificati nei lisati delle proteine di siero di latte) (Bjornshave and Hermansen 2014). Un contributo sul controllo della sensibilità insulinica e sul rischio di diabete è svolto anche da oligoelementi (calcio, potassio, magnesio, acidi grassi polinsaturi, zuccheri a basso indice glicemico) (Comerford and Pasin 2016), alcuni contenuti naturalmente nel siero.

La lattoferrina e le immunoglobuline del siero di latte, attraverso effetti di diminuzione dell'infiammazione a basso grado, neutralizzazione dei batteri del tratto intestinale e riduzione della permeabilità della mucosa intestinale, possono fornire un contributo antiobesogenico legato alla riduzione della flogosi del grasso viscerale (Brimelow, West et al. 2017). Unitamente a quanto precedentemente esposto, (riduzione della pressione arteriosa, flogosi sistemica e stress ossidativo), questi meccanismi complessivamente hanno effetti benefici sulla salute dell'individuo (Souza, Lira et al. 2012; Jakubowicz and Froy 2013).

In particolare le WHEY PROTEIN ProLYOtin® sono state oggetto di uno studio relativo al loro possibile effetto favorevole sullo stress ossidativo, composizione corporea e metabolismo glucidico in soggetti diabetici in sovrappeso (Flaim, Kob, Di Pierro, Herrmann, Lucchin 2017), ottenendo risultati positivi sia per quanto concerne la palatabilità, sia per l'incremento di OS markers (GPX e acido urico) nei soggetti DM2 partecipanti. Oltre a quanto sopra descritto, le WHEY PROTEIN sono infine utili anche nella gestione delle ferite diabetiche (Badr, Ebaid et al. 2012).

ALTRI RUOLI

- Ruolo ANTIOSSIDANTE E ANTIINFIAMMATORIO
- IMMUNOMODULANTE
- Ruolo PREBIOTICO
- Ruolo CARDIOPROTETTIVO e IPOTENSIVO
- Nella FENILCHETONURIA, il glicomacropetide, essendo un componente delle WHEY PROTEIN privo di fenilalanina, può essere usato nella dieta, migliorando l'infiammazione sistemica, le complicanze come l'osteopenia, la sazietà e la compliance del paziente (van Calcar and Ney 2012; Strisciunglio and Concolino 2014).
- RUOLO PROTETTIVO sui danni cutanei dell'esposizione solare (Kimura, Sumiyoshi et al. 2014), così come nell'osteoporosi all'attività della proliferazione osteoblastica (Xu 2009).
- MIGLIORAMENTO delle infezioni del cavo orale (Loesche and Grossman 2001).

Le WHEY PROTEIN inoltre, come supplemento ad una dieta

bilanciata, hanno dimostrato numerosi effetti benefici sull'invecchiamento neurocognitivo (Camfield, Owen et al. 2011). I glicosaminoglicani contenuti delle sieroproteine del latte infine hanno ruolo nella coagulazione, riparazione delle ferite e nell'immunomodulazione (Frey, Schroeder et al. 2013).

Sono fondamentali nella guarigione delle ferite sistemiche (Voigt and Driver 2012) e a livello del tratto gastrointestinale (Riehl, Foster et al. 2012) e, migliorando l'infiammazione sistemica, sono adiuvanti nella terapia della psoriasi (Prussick, Prussick et al. 2013).

APPLICAZIONI INDUSTRIALI

A livello industriale esistono diverse tecnologie che permettono la purificazione delle WHEY PROTEIN, addirittura fino al 95%, garantendo la rimozione di lipidi, caseinati e lattosio, senza alterare la struttura tridimensionale delle proteine stesse e preservandone così la totale biodisponibilità.

È bene tuttavia considerare che trattamenti termici ripetuti (compresi tra 68 - 80°C) sono responsabili di una forte diminuzione della digeribilità delle proteine di siero di latte, causando la denaturazione; a tal proposito, la liofilizzazione può sicuramente essere una tecnologia utile per conservare intatte le qualità nutrizionali delle WHEY PROTEIN, consentendo inoltre di non utilizzare additivi né conservanti chimici nel prodotto finito.

Di seguito i trattamenti utilizzati allo scopo di raggiungere risultati ottimali nella produzione delle proteine di siero del latte, e industrialmente riconosciuti come plus tecnologici:

CROMATOGRAFIA INDUSTRIALE / SEPARAZIONE

La temperatura massima raggiunta durante la purificazione non supera i 56°C, evitando così la degradazione delle molecole più sensibili. Viene inoltre garantita l'eliminazione delle lipoproteine, spesso all'origine del gusto caratteristico delle WHEY PROTEIN e del loro odore sgradevole. Questa tecnica non altera né la struttura molecolare né la qualità nutrizionale delle proteine.

Vengono eliminate tutte le frazioni che presentano scarso interesse nutrizionale, quali lipoproteine, caseina residua e molecole ad alto peso molecolare.

FILTRAZIONE STERILIZZANTE A FREDDO

Per evitare tecnologie che richiedono riscaldamento, come ad esempio la pastorizzazione, è possibile effettuare una sterilizzazione aggiuntiva a freddo, a temperature comprese tra 8 e 10 °C, su membrane filtranti in ceramica con una porosità di 0.2 µM.

LIOFILIZZAZIONE

La liofilizzazione è un processo che consente di eliminare l'acqua da un prodotto liquido o solido, sotto vuoto, senza raggiungere temperature elevate che possano inficiarne le proprietà nutrizionali.

La tecnologia si basa su tre fasi

1. **Congelamento:** le differenti soluzioni vengono congelate tra -30°C e -50°C in funzione dei prodotti; l'acqua si trasforma in ghiaccio.
2. **Sublimazione:** la camera del liofilizzatore viene messa sotto vuoto e il prodotto congelato viene progressivamente riscaldato. Il vapore acqueo prodotto si fissa sotto forma di ghiaccio su di un condensatore a -60°C.
3. **Essiccazione secondaria:** permette di estrarre per desorbimento le molecole d'acqua rimanenti intrappolate nel prodotto già essiccato dalla sublimazione (T massima +50°C).

La liofilizzazione presenta numerosi aspetti interessanti:

- ✓ Alla fine del ciclo il prodotto contiene tra 1 e 5 % d'umidità, e AW di 0,03-0,12, tassi estremamente bassi in confronto alle altre tecniche di disidratazione. Ciò impedisce ai batteri ed alle muffe di svilupparsi e agli enzimi di scatenare reazioni chimiche in grado di deteriorare il prodotto.
- ✓ I prodotti liofilizzati si conservano più a lungo (fino a 5 anni), senza aggiunta di conservanti
- ✓ Nessuna alterazione organolettica né nutrizionale del prodotto originario
- ✓ Nessuna modificazione strutturale delle molecole, nessuna alterazione delle vitamine e delle molecole sensibili al calore tenuto conto del basso riscaldamento (+ 50°C max).

La purificazione mediante separazione e ultrafiltrazione consentono di ottenere un prodotto a base di WHEY PROTEIN native pure, ad alto Valore Biologico e con uno spettro aminoacidico completo, senza grassi, con un basso tenore in lattosio, e di gusto neutro, palatabile (Flaim, Kob, Di Pierro, Herrmann, Lucchin 2017).

La liofilizzazione inoltre garantisce lunga shelf-life senza l'aggiunta di conservanti, mantenendo intatte le proprietà organolettiche e nutrizionali della proteina di siero di latte.

In conclusione, nell'ottica di orientarsi nella scelta delle proteine di siero del latte, si può affermare che gli isolati liofilizzati trattati con le metodologie sopraelencate possono garantire un interessante supporto in ambito clinico e dietetico.

Bibliografia

- Akhavan, T., B. L. Luhovyy, et al. (2014). "Mechanism of action of pre-meal consumption of whey protein on glycemic control in young adults". *J Nutr Biochem* **25** (1): 36-43.
- Badr, G., H. Ebaid, et al. (2012). "Modulation of immune cell proliferation and chemotaxis towards CC chemokine ligand (CCL)-21 and CXCL chemokine ligand (CXCL)-12 in undenatured whey protein-treated mice". *J Nutr Biochem* **23** (12): 1640-6.
- Beasley, J. M., J. M. Shikany, et al. (2013). "The role of dietary protein intake in the prevention of sarcopenia of aging". *Nutr Clin Pract* **28** (6): 684-90.
- Bjørnshave, A. and K. Hermansen (2014). "Effects of dairy protein and fat on the metabolic syndrome and type 2 diabetes". *Rev Diabet Stud* **11** (2): 153-66.
- Brimelow, R. E., N. P. West, et al. (2017). "A role for whey-derived lactoferrin and immunoglobulins in the attenuation of obesity-related inflammation and disease". *Crit Rev Food Sci Nutr* **57** (8): 1593-1602.
- Camfield, D. A., L. Owen, et al. (2011). "Dairy constituents and neurocognitive health in ageing". *Br J Nutr* **106** (2): 159-74.
- de Moura, C. S., P. C. Lollo, et al. (2013). "Whey protein hydrolysate enhances the exercise-induced heat shock protein (HSP70) response in rats". *Food Chem* **136** (3-4): 1350-7.
- Douglas, A., C. K. Reynolds, et al. (2011). "Associations between dairy consumption and body weight: a review of the evidence and underlying mechanisms". *Nutr Res Rev* **24** (1): 72-95.
- Essick, E. E. and F. Sam (2010). "Oxidative stress and autophagy in cardiac disease, neurological disorders, aging and cancer". *Oxid Med Cell Longev* **3** (3): 168-77.
- Freidenreich, D. J. and J. S. Volek (2012). "Immune responses to resistance exercise". *Exerc Immunol Rev* **18**: 8-41.
- Freudenberger, A., K. J. Petzke, et al. (2013). "Dietary L-leucine and L-alanine supplementation have similar acute effects in the prevention of high-fat diet-induced obesity". *Amino Acids* **44** (2): 519-28.
- Frey, H., N. Schroeder, et al. (2013). "Biological interplay between proteoglycans and their innate immune receptors in inflammation". *FEBS J* **280** (10): 2165-79.
- Graf, S., S. Egert, et al. (2011). "Effects of whey protein supplements on metabolism: evidence from human intervention studies". *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* **14** (6): 569-80.
- Hill, Rho et Al. (2013). "Human milk hyaluronan enhances innate defense of the intestinal epithelium". *J Biol Chem* **288** (40): 29090-104.
- Jakubowicz, D. and O. Froy (2013). "Biochemical and metabolic mechanisms by which dietary whey protein may combat obesity and Type 2 diabetes". *J Nutr Biochem* **24** (1): 1-5.
- Kerasioti, E., D. Stagos, et al. (2014). "Antioxidant effects of whey protein on muscle C2C12 cells". *Food Chem* **155**: 271-8.
- Kim, J., H. D. Paik, et al. (2013). "Whey protein inhibits iron overload-induced oxidative stress in rats". *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* **59** (3): 198-205.
- Kimura, Y., M. Sumiyoshi, et al. (2014). "Whey peptides prevent chronic ultraviolet B radiation-induced skin aging in melanin-pigmented male hairless mice". *J Nutr* **144** (1): 27-32.
- Kirn, D. R., A. Koochek, et al. (2015). "The Vitality, Independence, and Vigor in the Elderly 2 Study (VIVE2): Design and methods". *Contemp Clin Trials* **43**: 164-71.
- Lancha, A. H., Jr., R. Zanella, Jr., et al. (2017). "Dietary protein supplementation in the elderly for limiting muscle mass loss". *Amino Acids* **49** (1): 33-47.
- Loesche, W. J. and N. S. Grossman (2001). "Periodontal disease as a specific, albeit chronic, infection: diagnosis and treatment". *Clin Microbiol Rev* **14** (4): 727-52, table of contents.
- Martin, V., S. Ratel, et al. (2013). "Whey proteins are more efficient than casein in the recovery of muscle functional properties following a casting induced muscle atrophy". *PLoS One* **8** (9): e75408.
- Morato, P. N., P. C. Lollo, et al. (2013). "A dipeptide and an amino acid present in whey protein hydrolysate increase translocation of GLUT-4 to the plasma membrane in Wistar rats". *Food Chem* **139** (1-4): 853-9.
- Mortensen, L. S., J. Holmer-Jensen, et al. (2012). "Effects of different fractions of whey protein on postprandial lipid and hormone responses in type 2 diabetes". *Eur J Clin Nutr* **66** (7): 799-805.
- Morton, J. P., A. C. Kayani, et al. (2009). "The exercise-induced stress response of skeletal muscle, with specific emphasis on humans". *Sports Med* **39** (8): 643-62.
- Moura, C. S., P. C. Lollo, et al. (2014). "Whey protein hydrolysate enhances HSP90 but does not alter HSP60 and HSP25 in skeletal muscle of rats". *PLoS One* **9** (1): e83437.
- Pal, S. and S. Radavelli-Bagatini (2013). "The effects of whey protein on cardiometabolic risk factors". *Obes Rev* **14** (4): 324-43.
- Park, E., M. Gleij, et al. (2007). "Blood mononucleocytes are sensitive to the DNA damaging effects of iron overload—in vitro and ex vivo results with human and rat cells". *Mutat Res* **619** (1-2): 59-67.
- Pasin, G. and K. B. Comerford (2015). "Dairy foods and dairy proteins in the management of type 2 diabetes: a systematic review of the clinical evidence". *Adv Nutr* **6** (3): 245-59.
- Piccolomini, A. F., M. M. Iskandar, et al. (2012). "High hydrostatic pressure pre-treatment of whey proteins enhances whey protein hydrolysate inhibition of oxidative stress and IL-8 secretion in intestinal epithelial cells". *Food Nutr Res* **56**.
- Prussick, R., L. Prussick, et al. (2013). "Psoriasis Improvement in Patients Using Glutathione-enhancing, Nondenatured Whey Protein Isolate: A Pilot Study". *J Clin Aesthet Dermatol* **6** (10): 23-6.
- Riehl, T. E., L. Foster, et al. (2012). "Hyaluronic acid is radioprotective in the intestine through a TLR4 and COX-2-mediated mechanism". *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **302** (3): G309-16.
- Rondanelli, M., C. Klersy, et al. (2016). "Whey protein, amino acids, and vitamin D supplementation with physical activity increases fat-free mass and strength, functionality, and quality of life and decreases inflammation in sarcopenic elderly". *Am J Clin Nutr* **103** (3): 830-40.
- Ross, E. K., J. J. Gray, et al. (2012). "Immunocal(R) and preservation of glutathione as a novel neuroprotective strategy for degenerative disorders of the nervous system". *Recent Pat CNS Drug Discov* **7**(3): 230-5.
- Salehi, A., U. Gunnerud, et al. (2012). "The insulinogenic effect of whey protein is partially mediated by a direct effect of amino acids and GIP on beta-cells". *Nutr Metab (Lond)* **9** (1): 48.

- Sousa, G. T., F. S. Lira, et al. (2012). "Dietary whey protein lessens several risk factors for metabolic diseases: a review". *Lipids Health Dis* **11**: 67.
- Strisciuglio, P. and D. Concolino (2014). "New Strategies for the Treatment of Phenylketonuria (PKU)". *Metabolites* **4** (4): 1007-17.
- Tahavorgar, A., M. Vafa, et al. (2014). "Whey protein preloads are more beneficial than soy protein preloads in regulating appetite, calorie intake, anthropometry, and body composition of overweight and obese men". *Nutr Res* **34** (10): 856-61.
- van Calcar, S. C. and D. M. Ney (2012). "Food products made with glycomacropeptide, a low-phenylalanine whey protein, provide a new alternative to amino Acid-based medical foods for nutrition management of phenylketonuria". *J Acad Nutr Diet* **112** (8): 1201-10.
- Voigt, J. and V. R. Driver (2012). "Hyaluronic acid derivatives and their healing effect on burns, epithelial surgical wounds, and chronic wounds: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials". *Wound Repair Regen* **20** (3): 317-31.
- Volek, J. S., B. M. Volk, et al. (2013). "Whey protein supplementation during resistance training augments lean body mass". *J Am Coll Nutr* **32** (2): 122-35.
- Xu, R. (2009). "Effect of whey protein on the proliferation and differentiation of osteoblasts". *J Dairy Sci* **92** (7): 3014-8.



RAZIONALE PER LA PROMOZIONE DELL'ATTIVITÀ FISICA NEL DIABETICO OBESO

M. Giampietro Coordinatore Gruppo di Studio ADI "Attività Fisica, Salute e Alimentazione per lo Sport"

E. Ebner Docente Scuola dello Sport CONI, Roma

M. L. Tondi Docente Istituto Superiore di Formazione R. Lombardi, Federazione Italiana Tennis

G. Caldarone Past President Sezione ADI Lazio

Secondo le principali organizzazioni che si occupano di salute pubblica e di prevenzione, la sedentarietà è tra le prime dieci cause di morte nel mondo e aumenta i fattori di rischio per le malattie non trasmissibili, come cancro, diabete e patologie cardiovascolari.

Ridurre al minimo le attività sedentarie ed essere attivi giornalmente quanto più possibile è un vero e proprio "elisir di lunga vita" - semplice, divertente, senza effetti collaterali e a costo zero - che ci aiuta concretamente a prevenire e curare (a volte meglio delle medicine) un grande numero di malattie come, ad esempio, le patologie cronico-degenerative definite anche, paradossalmente, "malattie del benessere".

Al contrario, la contrazione dei muscoli scheletrici, in qualunque modo realizzata, produce un gran numero di sostanze che agiscono tutte positivamente, sia pure con modalità differenti, sulla nostra salute. Non stupisce, quindi, che l'Organizzazione Mondiale della Sanità abbia inserito l'attività fisica regolare tra i nove semplici, ma essenziali, consigli (insieme al mangiare sano, non fumare, non bere alcolici, vaccinarsi, praticare sesso sicuro, evitare lo stress, rispettare le regole di sicurezza stradale e una buona igiene quotidiana) per vivere in buona salute.

La pratica regolare di una qualunque forma di esercizio fisico è sicuramente efficace nel produrre effetti salutari per il nostro organismo e nel promuovere uno stato di salute migliore che garantisca una protezione reale contro molte malattie.

Sono moltissimi gli studi scientifici che dimostrano chiaramente che usare i muscoli è di grande aiuto per allontanare da noi l'eccesso di grasso corporeo (sovrappeso e/o obesità), l'ipertensione arteriosa, l'infarto e molte altre malattie cardiovascolari, le alterazioni del metabolismo glucidico (iperglicemia, insulinoresistenza e diabete) e lipidico (colesterolo e trigliceridi elevati, l'aterosclerosi), la sindrome metabolica, la sarcopenia che porta alla dynapenia (riduzione della forza e funzione muscolare), all'osteoporosi e alla perdita dell'auto-sufficienza.

Essere attivi e praticare con regolarità l'attività fisica attenua il deterioramento cognitivo e riduce il rischio di demenza (malattia di Alzheimer), previene e cura alcune forme di tu-

more, la depressione, i disturbi dell'umore e gli stati di ansia, le alterazioni della coagulazione del sangue che possono causare trombosi, nonché i fenomeni infiammatori che sempre più spesso vengono considerati causa di molte malattie. Studi recenti dimostrerebbero, anche, che essere attivi, indipendentemente dalla dieta o da altri fattori, potrebbe modificare favorevolmente anche il microbiota intestinale migliorando così non solo le funzioni intestinali, ma molte altre funzioni dell'intero nostro organismo grazie ai ben noti effetti positivi attribuiti al microbiota, quando quantitativamente e qualitativamente ben rappresentato.

L'esercizio e l'attività fisica dovrebbero essere raccomandati a tutte le persone con sovrappeso, obesità e diabete come parte integrante della gestione del controllo glicemico/metabolico e della salute in generale. La pratica di una regolare attività fisica, infatti, si traduce in una diminuzione dei fattori di rischio cardiovascolare.

Nel consigliare e prescrivere la pratica regolare dell'attività fisica, in base alle caratteristiche individuali di ciascun soggetto, si devono, ovviamente, considerare opportunamente la storia clinica e il grado di "efficienza fisica residua" del paziente, le cause e l'entità della condizione di sovrappeso-obesità, il tipo di diabete, l'età, l'attività svolta e la presenza di eventuali complicanze dovute alla patologia.

Frequenza, intensità, tempo e tipo (FITT) devono essere gli elementi caratterizzanti l'attività fisica praticata:

Frequenza: essere attivi settimanalmente quanti più giorni possibile, non meno di tre-quattro fino a cinque giorni a settimana.

Intensità: se non si dispone di un cardiofrequenzimetro, utilizzare come guida per individuare l'intensità di lavoro migliore il "talk test" (massima velocità alla quale è possibile parlare, con voce pacata, mentre si svolge attività fisica). L'attività vigorosa provoca affanno e un aumento maggiore della frequenza cardiaca.

Tempo: 30 minuti o più al giorno di attività continua o di esercizio intermittente.

Tipo: principalmente attività aerobica integrata con esercizi contro resistenza a carico naturale (il proprio corpo) e/o con sovraccarichi (pesi).

Le organizzazioni internazionali consigliano, in genere, per la popolazione adulta, almeno 150 minuti a settimana di attività fisica aerobica di intensità moderata (50-70% della frequenza cardiaca massima) o almeno 75 minuti a settimana di esercizio fisico aerobico vigoroso (maggiore del 70% della frequenza cardiaca massima), o una combinazione equivalente delle due tipologie di lavoro. L'attività aerobica dovrebbe essere svolta per un tempo pari ad almeno 10 minuti. Meno di 150 minuti a settimana di attività fisica aerobica moderata producono minimi effetti sul calo ponderale, 150-250 minuti a settimana producono una riduzione modesta, mentre 250-400 minuti a settimana sono in grado di favorire una riduzione di peso più significativa (5,0-7,5 kg in 6-12 mesi). Maggiori benefici per la salute si possono ottenere aumentando a 300 minuti a settimana l'attività fisica aerobica di moderata intensità, o a 150 minuti quella aerobica vigorosa o con una combinazione equivalente di attività aerobica moderata e vigorosa.

Inoltre sarebbe opportuno svolgere almeno due giorni a settimana attività di forza (contro resistenza) che coinvolgono i principali gruppi muscolari.

Nel definire l'attività fisica, alcuni pensano solo agli sport di squadra (calcio, pallacanestro, pallavolo) o individuali (tennis, golf, nuoto, ciclismo e sci). In realtà, attività più tranquille come passeggiare a piedi o in bicicletta, fare escursioni o dedicarsi al giardinaggio, fare stretching ed esercizi a corpo libero o con attrezzi, praticare yoga e ginnastiche dolci, come il TaiChi, sono tutte attività eccellenti e utili, così come lo sono anche alcuni movimenti che tutti noi facciamo quotidianamente: i comuni lavori domestici, camminare e salire le scale a piedi, lavare la macchina.

L'attività fisica è, quindi, semplicemente tutto ciò che ci tiene in movimento.

I termini attività fisica, esercizio fisico, allenamento e sport sono spesso usati indifferentemente, anche se, in realtà, sono diversi tra loro, per molti aspetti che può essere utile precisare.

L'attività fisica è qualsiasi movimento del corpo realizzato dalla contrazione dei muscoli scheletrici che ne faccia aumentare la spesa energetica rispetto a quella spontanea dello stato di riposo.

L'esercizio fisico è, invece una sequenza pianificata e strutturata di movimenti finalizzati al mantenimento o all'aumento dello stato di salute e/o di una o più specifiche capacità fisiche.

L'allenamento è un processo dinamico, di progressiva evoluzione del carico di lavoro e di alternanza tra carichi e fasi di recupero, finalizzato al miglioramento della prestazione fisica e sportiva.

Lo sport secondo la definizione della Commission of the European Communities è "qualsiasi forma di attività fisica che, attraverso una partecipazione organizzata o non, abbia per obiettivo l'espressione o il miglioramento della condizione fisica e psichica, lo sviluppo delle relazioni sociali o l'ottenimento di risultati in competizioni di tutti i livelli".

Bibliografia

- Sheri R. Colberg, Ronald J. Sigal, Jane E. Yardley, Michael C. Riddell, David W. Dunstan, Paddy C. Dempsey, Edward S. Horton, Kristin Castorino, and Deborah F. Tate. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016; 39:2065-2079 | DOI: 10.2337/dc16-1728.
- Standards of Medical Care in Diabetes—2016 by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl. 1):S1-S2 | DOI: 10.2337/dc16-S001.
- Standard italiani per la cura dell'obesità. SIO-ADI, 2016-2017.
- P. Wiklund. The role of physical activity and exercise in obesity and weight management: Time for critical appraisal. *J. Sport Health Sci* 5(2016) 151-154. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jshs.2016.04001>.
- Cartabellotta A, Da Roit M, Lazzari S, et al. Efficacia dell'esercizio fisico nei pazienti con malattie croniche. *Evidence* 2016; 8 (9): e1000152
- Associazione Medici Diabetologici - Società Italiana di Diabetologia. Standard italiani per la cura del diabete mellito - Edizione per la Medicina Generale. Edizione 2011.
- Global recommendations on physical activity for health. World Health Organization 2010.
- Exercise and Type 2 Diabetes. This joint position statement is written by the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association; approved by Executive Committee of the American Diabetes Association in July 2010. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. DOI: 10.1249/MSS.0b013e3181e3eb61c. <http://www.acsm-msse.org>
- Joseph E. Donnelly, Steven N., Blair, John M. Jakicic, Melinda M. Manore, Janet W. Rankin, and Bryan K. Smith. American College of Sports Medicine. Position Stand: Appropriate Physical Activity Intervention Strategies for Weight Loss and Prevention of Weight Regain for Adults. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2009. DOI:10.1249/MSS.0b013e3181949333.

DIETE CHETOGENICHE E ATTIVITÀ FISICA

L. Busetto Dipartimento di Medicina - DIMED, Università degli Studi di Padova, Centro per lo Studio ed il Trattamento Integrato dell'Obesità, Clinica Medica 3 - Azienda Ospedale Università Padova

Il mantenimento del peso corporeo, e non l'induzione del calo ponderale, rappresenta il vero problema nella terapia dell'obesità. La terapia dietetica, qualunque sia il tipo di dieta utilizzato, è in grado di indurre un significativo calo ponderale, ma nella maggior parte dei pazienti la maggior parte del peso perduto è recuperato nel giro di pochi mesi od anni⁽¹⁾. Queste tendenza inesorabile al recupero è confermata nei maggiori trials di intervento con la modificazione dello stile di vita, ma è presente anche negli studi di terapia farmacologica e chirurgica.

La tendenza al recupero del peso non dipende dalla scarsa aderenza del paziente alle prescrizioni dietetiche o alla sua mancanza di volontà, ma è indotta dall'attivazione di meccanismi compensatori fisiopatologici profondi che tendono a riportare il peso corporeo al livello di partenza⁽²⁾. Questi meccanismi sono rappresentati dalla attivazione di una rilevante serie di vie neuro-endocrine che rispondono al calo ponderale aumentando il drive verso la ricerca del cibo e riducendo la spesa energetica⁽²⁾. La riduzione della spesa energetica è in parte indotta dalle modificazioni della composizione corporea indotte dal calo ponderale. Mediamente, circa il 20-25% del peso perduto durante trattamento dietetico è rappresentato da massa magra (FFM)⁽³⁾ e questo ha ovviamente effetti diretti sulla spesa energetica a riposo, di cui la FFM è il determinante maggiore. Tuttavia, il metabolismo basale dopo calo ponderale si riduce anche più di quanto atteso in base alle variazioni di composizione corporea. Questo adattamento metabolico rappresenta appunto una riduzione del metabolismo basale che non è spiegata dalle modifiche della composizione corporea indotte dal calo ponderale⁽⁴⁾ ed è probabilmente anch'essa legata alla attivazione di meccanismi fisiopatologici di difesa contro il calo ponderale.

Il quesito chiave nella terapia dell'obesità è dunque il seguente: quali interventi terapeutici posso contrastare questi meccanismi compensatori e facilitare il calo ponderale? Una possibile risposta può essere fornita da una analisi più attenta ed approfondita delle caratteristiche presenti in una quella frazione di pazienti che riesce con successo a mantenere il calo ponderale nel lungo termine. Questa analisi permette innanzitutto di sfatare alcuni miti: la probabilità di mantenere il peso corporeo non è maggiore nei pazienti che perdono peso più lentamente rispetto ai pazienti che ottengono il calo ponderale più rapidamente⁽⁵⁾. Viceversa, i fattori realmente associati ad una maggior probabilità di mantenere il calo ponderale sono rappresentati da un aumento del tempo dedicato alla attività fisica, da un persistente controllo alimentare, da un continuo periodico controllo del proprio peso, da un minor introito di grassi con la dieta e da una minor tendenza ad episodi di disinibizione⁽⁶⁾. L'attività fisica sembra un fattore particolarmente importante soprattutto in quanto è in grado di ridurre la perdita di FFM associata al calo ponderale⁽³⁾.

Questa dicotomia tra necessità di massimizzare il calo ponderale e contemporaneamente di aumentare il livello di attività fisica precocemente, per aumentare la probabilità del mantenimento, si pone in maniera particolare durante il trattamento con una dieta a contenuto calorico molto ridotto chetogenica (VLCKD), in cui l'importante riduzione dell'introito calorico viene spesso vista come una relativa controindicazione alla attività fisica. Abbiamo quindi voluto valutare gli effetti di una VLCKD inserita nell'ambito di un percorso multidisciplinare di riabilitazione nutrizionale psicologica e motoria della durata di tre settimane in regime residenziale⁽⁷⁾. Sono stati quindi valutati pazienti affetti da obesità e comorbidità che hanno seguito un trattamento basato su interventi psico-educazionali, fisico-riabilitativo e nutrizionale con o senza VLCKD. All'ingresso e alla dimissione è stata eseguita valutazione multidisciplinare con studio antropometrico e della composizione corporea, esami ematobiochimici, ed assessment della performance fisica. I pazienti svolgevano durante il ricovero un programma intensivo di riabilitazione motoria. L'analisi dei dati preliminari dimostra come l'associazione tra VLCKD ed attività fisica sia sicura e permetta, in associazione ad un maggior calo ponderale, anche un miglioramento dei parametri di forza muscolare e performance motoria comparabili a quelli ottenuti nei pazienti sottoposti a regimi dietetici di minor restrizione calorica. Dai risultati ottenuti è emerso quindi che la VLCKD associata ad un programma di riabilitazione fisica intensiva può essere una efficace strategia per pazienti con grave obesità.

Bibliografia

1. Mann T, Tomiyama AJ, Westling E, Lew AM, Samuels B, Chatman J. Medicare's search for effective obesity treatments: diets are not the answer. *Am Psychol.* 2007; 62: 220-33.
2. Schwartz A, Doucet E. Relative changes in resting energy expenditure during weight loss: a systematic review. *Obes Rev.* 2010; 11: 531-47.
3. Chaston TB, Dixon JB, O'Brien PE. Changes in fat-free mass during significant weight loss: a systematic review. *Int J Obes (Lond).* 2007; 31: 743-50.
4. Fothergill E, Guo J, Howard L, Kerns JC, Knuth ND, Brychta R, Chen KY, Skarulis MC, Walter M, Walter PJ, Hall KD. Persistent metabolic adaptation 6 years after "The Biggest Loser" competition. *Obesity (Silver Spring).* 2016; 24: 1612-9.
5. Purcell K, Sumithran P, Prendergast LA, Bouniun CJ, Delbridge E, Proietto J. The effect of rate of weight loss on long-term weight management: a randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2: 954-62.
6. Giordano F, Berteotti M, Budui S, Calgaro N, Franceschini L, Gilli F, Masiero M, Raschella G, Salvetti S, Taddei M, Schena F, Busetto L. Multidimensional improvements induced by an intensive obesity inpatients rehabilitation programme. *Eat Weight Disord.* 2017; 22: 329-38.

TERAPIA FARMACOLOGICA: UP TO DATE

F. Muratori, G. Di Sacco, F. Vignati UOC di Malattie Endocrine e Diabetologia, Centro di riferimento per lo studio, la diagnosi e la terapia dell'obesità, Centro di riferimento per la Nutrizione Clinica, Ospedale Sant'Anna di Como, Asst-Lariana;
D. Pellegrino UOC di Medicina e Geriatria, Ospedale Sant'Anna di Como

INTRODUZIONE

Ad oggi, è in corso un vivo dibattito sul considerare, o meno, l'obesità come malattia; molti, infatti, vedono questa condizione fisica solo come un fattore di rischio per lo sviluppo di altre malattie, in particolare quelle cardiovascolari e il diabete. Secondo questi, tale fattore di rischio sarebbe modificabile, anche con relativa facilità, riducendo l'introito calorico, migliorando l'alimentazione, e aumentando il dispendio energetico con l'incremento l'attività fisica. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha definito l'obesità come una vera e propria malattia. L'obesità è una condizione cronica caratterizzata da un eccessivo accumulo di grasso corporeo in misura tale da influenzare negativamente sullo stato di salute e sulla aspettativa di vita. Se nei primi stadi della malattia, quando la persona è ancora in sovrappeso, può non comportare grossi problemi, con il passare del tempo e dell'aumento di tessuto adiposo, il paziente obeso è destinato ad andare incontro principalmente allo sviluppo di malattie cardiovascolari, diabete, alcune forme di cancro, patologie polmonari, cataratta, pancreatiti, malattie del fegato, patologie renali, osteoartriti, infertilità, depressione. L'obesità è quindi una patologia cronica a patogenesi multifattoriale. Come in tutte le patologie croniche, come ad esempio ipertensione e diabete, il trattamento si prefigge solo di controllare la malattia e non di guarirla. La terapia deve essere continuata per tutta la vita,⁽¹⁾ perché alla sua sospensione vi è una tendenza a recuperare il peso perduto^(1,2).

IL RAZIONALE DELL'INTERVENTO FARMACOLOGICO NELLA TERAPIA INTEGRATA DELL'OBESITÀ

La gestione terapeutica dell'obesità è piuttosto complessa e richiede un approccio multidimensionale con l'associazione di varie modalità terapeutiche integrate fra loro. Le linee guida dell'obesità indicano con molta chiarezza che il primo gradino della terapia è rappresentato dalla modificazione dello stile di vita attraverso l'educazione alimentare e l'esercizio fisico; nella maggior parte dei casi, le modificazioni dietetiche, l'esercizio fisico e le modificazioni comportamentali, singolarmente o in associazione fra loro, non sono in grado di garantire risultati positivi nel lungo periodo. Infatti, nel corso degli anni, è risultato sempre più evidente che la restrizione calorica, associata o meno a tecniche cognitivo-comportamentali, non è in grado di garantire, nell'assoluta maggioranza dei casi, un calo ponderale adeguato e il mantenimento dei risultati raggiunti nel lungo periodo⁽³⁾. Ormai è opinione comunemente accettata che sia necessario utilizzare le varie terapie (dietologica, comportamentale, farmacologica e chirurgica in modo integrato. È noto da molti anni che associare farmaci alla terapia del comportamento induce un aumento della perdita di peso rispetto a quella ottenuta con il solo trattamento comportamentale. I farmaci ideali sarebbero quelli che riescono ad interagire con i meccanismi fisiopatologici della malattia, per cui non eliminano solamente i sintomi, ma agiscono sulla patologia stessa. Negli ultimi anni la ricerca scientifica ha sviluppato nuove molecole contro l'obesità e altre sono in via di sperimentazione finale. ruolo del farmaco nell'obesità è di supportare gli altri presidi terapeutici

ed è codificato dalle linee-guida: secondo il National Institutes of Health, i farmaci anti-obesità sono indicati, come parte di un programma globale che includa la dieta e l'attività fisica, in soggetti con BMI >30 kg/M2 oppure in soggetti con BMI >27 Kg/M2 con altri fattori di rischio o altre patologie correlate all'obesità. A questo proposito si potrebbe obiettare che il limite di BMI 27 è del tutto arbitrario, poiché se un paziente ha un BMI inferiore e presenta dei fattori di rischio correlati all'eccesso di peso, l'unica terapia efficace è la riduzione del peso stesso. Proprio per questo motivo l'uso di un eventuale farmaco ha in realtà una sola indicazione-controindicazione (che poi è la stessa di ogni terapia): il rapporto costo/beneficio, intendendosi per costo ogni elemento che può causare un danno al paziente^(6,7,8). I farmaci ad oggi disponibili per il trattamento dell'obesità approvati dall'EMA e/o dalla FDA sono elencati nella Tabella 1.

Farmaco	Mechanism of action	Positività di peso (kg)	Perdita di peso (kg)	Benefici	Svantaggi
Orlistat, 120 mg per os tid	Inibizione dell'assorbimento dei lipidi	5.1	5.1	Non associato a diabete a lungo termine	Effetti collaterali: steatorrea, flatulenza, feci molli
Liraglutide, 3.0 mg per os bid	Agonista del recettore GLP-1	8.1	8.1	Non associato a diabete a lungo termine	Costo elevato
Bupropione/niotropina, 150/75 mg bid	Agonista del recettore nicotinico	5.1	5.1	Non associato a diabete a lungo termine	Effetti collaterali: secchezza delle fauci, aumento della pressione arteriale
Phentermine/topiramato, 37.5/235 mg bid	Agonista del recettore nicotinico e inibitore della carbonica	8.1	8.1	Non associato a diabete a lungo termine	Effetti collaterali: secchezza delle fauci, aumento della pressione arteriale
Glimepiride, 2 mg bid	Agonista del recettore GLP-1	5.1	5.1	Non associato a diabete a lungo termine	Costo elevato

Tabella 1. Farmaci per il trattamento dell'eccesso ponderale approvati da AIFA e/o FDA con meccanismo d'azione, disponibilità e dosi giornaliere.

INDICAZIONI GENERALI ALLA TERAPIA FARMACOLOGICA E INIZIO DELLA TERAPIA

In Italia il trattamento farmacologico è riservato ai soli soggetti adulti, mentre negli USA vi è indicazione al trattamento dei soggetti sopra i 12 anni di età, limitatamente all'utilizzo di orlistat.

Il trattamento farmacologico dovrebbe essere preso in considerazione solo dopo che è stata valutata l'efficacia della dieta, dell'esercizio fisico e, dove indicato, della terapia cognitivo-comportamentale e tali approcci terapeutici si siano dimostrati inefficaci o nell'indurre perdita di peso o nel mantenimento del peso perso. La decisione di iniziare il trattamento e la scelta del farmaco (quando fosse possibile) dovrebbero avvenire dopo discussione con il paziente sia dei potenziali benefici che dei limiti del farmaco, inclusi il suo meccanismo d'azione, gli effetti collaterali e il potenziale impatto sulla motivazione del paziente stesso. Quando si prescrive il trattamento farmacologico, il medico specialista dovrebbe fornire informazioni, supporto e counseling sulla dieta, l'attività fisica e le strategie comportamentali da adottare.

Come in tutte le patologie croniche, anche per l'obesità non esiste alcun farmaco in grado di curare la malattia. È, dunque, ragionevole pensare che la terapia anti-obesità sia una terapia cro-

nica, come è quella dell'ipertensione arteriosa o della dislipidemia. Di conseguenza, in questo contesto e alla luce delle attuali conoscenze, la terapia farmacologica ha lo scopo non tanto e solo di aumentare il calo ponderale, ma di ridurre il rischio di sviluppare patologie correlate a un aumento del rischio cardiovascolare e di permettere a un maggior numero di soggetti obesi di raggiungere e mantenere gli obiettivi prefissati⁽⁹⁻¹⁰⁾.

I FARMACI IMPIEGATI NEL TRATTAMENTO DELL'OBESITÀ

I farmaci attualmente impiegati o di probabile uso futuro nel trattamento dell'obesità si possono suddividere in 3 categorie:

- farmaci che riducono l'assunzione di cibo
- farmaci che riducono l'assorbimento dei nutrienti
- farmaci che aumentano il dispendio energetico

Farmaci approvati dall'EMA, da AIFA e dalla FDA disponibili in commercio in Italia al 31-03-2018:

- 1) **Orlistat** (disponibile dal 1999)
- 2) **Liraglutide 3,0 mg** (disponibile dal novembre 2015)
- 3) **Bupropione/Naltrexone** (disponibile dall'ottobre 2017)

È sempre bene ricordare che durante una terapia con farmaci anti-obesità i pazienti devono essere attivamente impegnati in un programma di cambiamento degli stili di vita, in grado di fornire le strategie e gli strumenti necessari a ottenere una significativa perdita di peso e a mantenere il peso il più costante possibile nel tempo⁽¹¹⁾.

FARMACI CHE RIDUCONO L'ASSORBIMENTO DEI NUTRIENTI

Orlistat

Meccanismo d'azione, farmacocinetica e sicurezza

Orlistat appartiene ad una nuova classe di farmaci per l'obesità, in quanto agisce non sopprimendo l'appetito, ma riducendo l'assorbimento dei grassi a livello del tratto gastrointestinale. L'azione farmacologica non si manifesta quindi per via sistemica, bensì nel tratto gastrointestinale dove orlistat inibisce selettivamente le lipasi, riducendo del 30% l'assorbimento dei trigliceridi introdotti con la dieta⁽¹²⁾. Orlistat è un potente inibitore irreversibile delle lipasi ed esplica la sua attività farmacologica nel lume dello stomaco e dell'intestino. La lipasi è l'enzima chiave coinvolto nella digestione dei lipidi alimentari. Le lipasi scindono i lipidi alimentari, in presenza di sali biliari, liberando acidi grassi dal glicerolo dei trigliceridi: gli acidi grassi liberi e il monogliceride sono successivamente disponibili per l'assorbimento attraverso la parete intestinale fino a giungere in circolo; l'anello b-lattone di orlistat forma un estere con i residui laterali della serina nel sito attivo delle lipasi, che è stabilizzato dai sali biliari.

Il blocco delle lipasi determina una minore degradazione dei trigliceridi alimentari con conseguente riduzione del loro assorbimento (circa il 30% in meno)⁽¹³⁾. Questa ridotta formazione di acidi grassi determina anche una minore solubilizzazione del colesterolo alimentare con conseguente riduzione del suo assorbimento. I trigliceridi non assorbiti passano attraverso il tratto intestinale e sono eliminati con le feci. L'orlistat non ha effetti sulle altre funzioni pancreatiche, né sull'assorbimento dei carboidrati e delle proteine⁽¹⁴⁾.

L'orlistat ha un assorbimento sistemico del tutto trascurabile (inferiore all'1% della dose somministrata) e non determina nessuna inibizione delle lipasi sistemiche. L'escrezione urinaria è, ovviamente, minima, mentre è elevata quella attraverso le feci (>96% della dose totale). Gli effetti collaterali sono la diretta conseguenza dell'azione farmacologica di riduzione dell'assorbimento dei grassi alimentari e riguardano principalmente il tubo digerente con feci poltacee, oleose,

crampi addominali, flatulenza, aumento della frequenza di defecazione, incontinenza fecale, disturbi tutti rilevati soprattutto in pazienti che non diminuivano la quota alimentare di grassi. Infatti gli effetti collaterali sopra indicati non sono correlati alle dosi di farmaco utilizzate, bensì alla quantità di grasso eliminato con le feci. L'orlistat, dato che può comportare un'aumentata eliminazione di ossalato urinario, è da usare con cautela in caso di nefrolitiasi da ossalato di calcio⁽¹⁵⁾. Il farmaco è praticamente privo di interazioni farmacologiche con altre molecole: non sono descritte interazioni sfavorevoli con alcol etilico assunto alla dose di 40 g/die⁽¹⁶⁾ con contraccettivi orali⁽¹⁷⁾, con sulfanilurea⁽¹⁸⁾, con pravastatina⁽¹⁹⁾, con atenololo⁽²⁰⁾, con furosemide⁽²⁰⁾, con nifedipina⁽²¹⁾, con digossina⁽²²⁾, con fenitoina⁽²³⁾.

STUDI CLINICI

Numerosi trial clinici dimostrano che il farmaco è in grado di indurre perdita di peso e un minore riguadagno del peso perso rispetto al placebo. I dati più significativi sull'impiego di orlistat nei soggetti obesi diabetici o con ridotta tolleranza glicidica provengono dallo studio XENDOS (XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects) che ha valutato l'efficacia del farmaco, rispetto al placebo, nel ridurre la comparsa di diabete mellito di tipo 2 nell'arco di 4 anni. Il trattamento con farmaco o con placebo era accompagnato a modifiche dello stile di vita, dieta moderatamente ipocalorica e moderato esercizio fisico. Sono stati seguiti 3304 pazienti obesi (BMI >30 kg/m²) con normale (79%) o ridotta (21%) tolleranza al glucosio, trattati per 4 anni con orlistat 120 mg o placebo 3 volte al giorno. Sono state valutate la progressione del peso e la progressione del diabete di tipo 2. Lo studio ha dimostrato che, rispetto al placebo, in associazione al cambiamento dello stile di vita, orlistat determina a 4 anni una evidente riduzione del peso e una significativa riduzione dell'incidenza di diabete mellito di tipo 2 (-37%) rispetto alle sole variazioni dello stile di vita e ad una significativa e sostanziale riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare⁽²⁴⁾.

FARMACI MODULATORI L'ASSUNZIONE DI CIBO E CON ATTIVITÀ DI CONTROLLO DEL METABOLISMO GLICIDICO

Liraglutide 3,0 mg

Liraglutide è un analogo del Glucagon Like peptide-1 (GLP-1) umano con un grado di omologia di sequenza aminoacidica pari al 97% rispetto a quello endogeno, capace quindi di legarsi al suo recettore, attivandolo. Il GLP-1 è un ormone incretinico, secreto sia a livello intestinale che cerebrale in risposta all'assunzione di cibo. Le sostanziali modifiche introdotte rispetto al GLP-1 nativo permettono a liraglutide di superare la barriera ematoencefalica⁽²⁵⁾.

Nel nucleo arcuato dell'ipotalamo i recettori del GLP-1 sono localizzati sui neuroni che esprimono proopiomelanocortina (POMC) e CART, i due peptidi fondamentali coinvolti nella inibizione di assunzione di cibo. L'azione della liraglutide a livello ipotalamico aumenta i segnali di sazietà (POMC e CART) e riduce i segnali che stimolano l'assunzione di cibo probabilmente attraverso un'azione mediata dai neuroni gabaergici che inibiscono la liberazione di NPY da parte dei neuroni del nucleo arcuato⁽²⁶⁾. Gli studi di Anne Secher e colleghi hanno per la prima volta dimostrato che liraglutide si lega ai recettori di POMC e CART nel nucleo arcuato attivandoli e quindi inibendo l'assunzione di cibo: questo è stato anche dimostrato rilevando l'aumento di mRNA messaggero di CART nel nucleo arcuato⁽²⁶⁾. L'azione contemporanea di inibizione della secrezione del peptide orexigeno NPY, come

abbiamo sopra riferito, è indiretto poiché i neuroni che esprimono NPY non possiedono i recettori del GLP-1. Infine è stato dimostrato che l'integrità delle vie vagali è necessaria solamente per la sensazione di sazietà a brevissimo termine⁽²⁷⁾. Liraglutide è stato studiato poi in una serie di trial clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati contro placebo, denominati *Satiety and Clinical Adiposity-Liraglutide Evidence in Nondiabetic and Diabetic Subjects* (SCALE), al fine di valutare l'efficacia e la sicurezza di liraglutide per la gestione del peso corporeo. Il programma SCALE ha coinvolto circa 5300 soggetti con sovrappeso (BMI ≥ 27 con ipertensione arteriosa, dislipidemia, sindrome delle apnee notturne, o diabete mellito di tipo 2) o con BMI ≥ 30 . I 4 studi clinici randomizzati sono stati così articolati:

- SCALE Obesity and Prediabetes: durata 56 settimane⁽²⁸⁾
- SCALE Diabetes: durata 56 settimane⁽²⁹⁾
- SCALE Maintenance: durata 56 settimane⁽³⁰⁾
- SCALE Sleep Apnea: durata 32 settimane⁽³¹⁾

Nel programma SCALE, liraglutide 3,0 mg ha determinato un calo ponderale dell'8% mentre il gruppo che assumeva placebo ha perso il 2,6%. Liraglutide 3,0 mg ha prodotto un miglioramento dei parametri metabolici e una riduzione del numero dei pazienti nei quali è insorto il diabete. Nel programma SCALE Maintenance lo schema terapeutico prevedeva che, dopo un periodo di trattamento di 12 settimane con dieta a basso contenuto calorico, i pazienti fossero suddivisi in due gruppi. A entrambi i gruppi è stata somministrata la medesima dieta ipocalorica a cui si è aggiunto placebo o liraglutide. Al termine delle 56 settimane il gruppo liraglutide non solo ha mantenuto il peso perso nelle prime 12 settimane, ma ha ulteriormente incrementato la perdita di peso nel periodo di trattamento rispetto al gruppo placebo. Questi risultati suggeriscono che liraglutide 3,0 mg può essere utilizzata anche in una seconda fase nel percorso terapeutico, quando il paziente avverte difficoltà a seguire la strategia concordata⁽³⁰⁾. Negli studi SCALE il farmaco è stato in genere ben tollerato e gli eventi avversi più frequenti sono stati nausea, vomito, diarrea e stipsi. Inoltre, si è osservato un aumento della frequenza cardiaca di 2-3 battiti al minuto, reversibile con la sospensione del trattamento. La sicurezza di liraglutide è stata confermata anche dai risultati dello studio LEADER (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*). Lo studio avviato nel 2010 in 9.340 adulti con diabete mellito di tipo 2, a elevato rischio cardiovascolare, è stato protratto per 5 anni (media di 3,8 anni). I pazienti trattati con liraglutide hanno avuto una minore incidenza di eventi cardiovascolari e di morte per qualsiasi causa rispetto ai pazienti trattati con placebo⁽³²⁾.

L'efficacia e la sicurezza a lungo termine di liraglutide è stata confermata dallo studio di SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group* pubblicato nel 2017: in questo trial 2254 pazienti con obesità e/ o prediabete sono stati randomizzati a liraglutide 3,0 mg e modificazioni degli stili di vita e incremento dell'attività fisica (n=1505) o placebo con (n = 749) modificazioni degli stili di vita e incremento dell'attività fisica per un periodo di tre anni. I risultati evidenziano che liraglutide, dopo tre anni di trattamento, non solo induce perdita e mantenimento del peso, ma permette una riduzione del 66% da prediabete a normoglicemia nel gruppo trattato con il farmaco⁽³³⁾. Liraglutide va somministrata all'inizio alla dose di 0,6 mg; la dose può essere aumentata 0,6 mg alla settimana, fino ad arrivare alla dose prevista di 3,0 mg; la denominazione commerciale è Saxenda⁽³⁴⁾.

COMBINAZIONE DI FARMACI APPROVATA DA EMA, AIFA E DALLA FDA DISPONIBILE DALL'OTTOBRE 2017

Naltrexone/Bupropione 8/90 mg

Il 26 marzo 2015, l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio valida in tutta l'Unione europea per Mysimba, farmaco destinato al controllo ponderale in aggiunta alle modifiche degli stili di vita⁽³⁵⁾.

I singoli principi attivi che compongono questo farmaco di associazione sono in commercio da circa trenta anni con indicazioni diverse dal controllo ponderale; in particolare il bupropione è stato registrato nella prima metà degli anni '80 come antidepressivo e, alla fine degli anni '90, come farmaco di supporto alla disassuefazione dal fumo. Il naltrexone è invece autorizzato come farmaco di supporto nella disintossicazione della dipendenza da oppiacei o da alcool.

Il bupropione, come altri antidepressivi, è in grado di inibire il reuptake di dopamina e noradrenalina, mentre il naltrexone è un antagonista dei recettori μ -oppiacei. Si ipotizza che l'azione di questi due farmaci si esplichi a livello del nucleo arcuato dell'ipotalamo ed del sistema dopaminergico mesolimbico. Vi sono evidenze che dimostrano come l'ipotalamo, e più specificamente il suo nucleo arcuato, sia un centro chiave nella regolazione dell'assunzione di cibo e del dispendio energetico. Questa area è infatti sede di popolazioni di neuroni sensibili a stimoli ormonali provenienti dalla periferia, coinvolti nel bilancio energetico; in particolare, i neuroni che esprimono pro-opiomelanocortina (POMC) rilasciano α -MSH (melanocyte stimulating hormone). L' α -MSH deriva dal clivaggio post-traduzionale del pro-ormone POMC; esso si lega ai recettori MC4-R (espressi nel nucleo ipotalamico laterale e nel tessuto adiposo) avviando una cascata di azioni che si traduce in un ridotto introito calorico e una maggiore spesa energetica.

I neuroni POMC, quando rilasciano α -MSH, liberano contemporaneamente β -endorfina, un agonista endogeno dei recettori per gli oppioidi μ . Il legame di β -endorfina con i recettori μ per gli oppioidi presenti a livello dei neuroni POMC, media un feedback negativo sugli stessi neuroni POMC, determinando una diminuzione nel rilascio di α -MSH. Si ipotizza che il naltrexone blocchi questo ciclo di feedback inibitorio rendendo più potente e duraturo lo stimolo del bupropione sui neuroni POMC⁽³⁶⁾. Il circuito mesolimbico della ricompensa rappresenta un secondo meccanismo attraverso il quale bupropione e naltrexone possono agire insieme sul comportamento alimentare. L'attività di entrambe le molecole nell'area delle dipendenze potrebbe implicare una attività sinergica a livello delle aree mesolimbiche dopaminergiche coinvolte nel meccanismo di ricompensa⁽³⁶⁾. L'efficacia dell'associazione bupropione/naltrexone è stata valutata in quattro studi di fase 3, denominati Contrave Obesity Research (COR), che includevano pazienti obesi e in sovrappeso trattati fino a 56 settimane. Tutti i pazienti arruolati negli studi erano tenuti a cambiare il loro stile di vita adottando una dieta ipocalorica e una regolare attività fisica. In tutti gli studi l'efficacia dell'associazione si è dimostrata già a 4 settimane ed è stata mantenuta per tutto il periodo dello studio^(37, 38, 39, 40).

Della popolazione generale di 4.536 soggetti negli studi di Fase 3 di NB32, il 25% soffriva di ipertensione, il 33% aveva livelli di glucosio a digiuno ≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L) al basale, il 54% presentava dislipidemia all'ingresso nello studio e l'11% soffriva di diabete di tipo 2. La percentuale di pazienti trattati con naltrexone/bupropione che hanno perso almeno

il 5% del peso iniziale era compresa tra il 28 e il 42% rispetto al 12-14% dei pazienti trattati con placebo. Circa il 13-22% dei soggetti trattati con il farmaco ha perso almeno il 10% del peso iniziale rispetto al 5-6% dei soggetti trattati con placebo. Lo studio COR-BMOD⁽³⁸⁾ ha valutato gli effetti del trattamento con NB32 o placebo combinato con un programma intensivo di modifica dello stile di vita e ad una dieta fortemente ipocalorica. In tutti gli studi COR gli eventi avversi (EA) più comuni sono stati nausea, stipsi, cefalea, vomito, vertigini, insonnia, secchezza delle fauci e diarrea^(37,38,39,40).

Gli eventi avversi associati a terapia con naltrexone-bupropione (NB) sono stati generalmente paragonabili a quanto atteso con le stesse dosi di naltrexone o bupropione e, con la sola eccezione di nausea e vomito, la combinazione di NB non sembrava associata ad un effetto sinergico sugli eventi avversi. La comparsa degli EA era di norma presente nelle fasi iniziali di trattamento durante la fase di incremento della dose; gli EA erano di norma lievi o moderati e non hanno portato alla interruzione della partecipazione allo studio. La terapia con NB non è risultata associata ad un incremento di depressione, idee e comportamento suicidario.

Non sono state osservate alterazioni significative di transaminasi epatiche nei gruppi NB.

Il bupropione è una sostanza simpaticomimetica e può indurre un incremento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca. Per questa ragione i principali dubbi sulla sicurezza riguardano l'apparato cardiovascolare. Il trattamento con NB era associato all'incremento di medio circa 1 mm Hg della pressione sia sistolica che diastolica nelle prime 8 settimane di terapia. A partire dalla dodicesima settimana, la pressione media sistolica e diastolica dei soggetti in NB32 ritornava ai livelli basali e successivamente si riduceva ulteriormente. Nei pazienti trattati con NB32 è stato osservato un modesto incremento della frequenza cardiaca (1-3 bpm), con lieve incremento della incidenza di palpitazioni e tachicardia. L'incidenza di convulsioni riportata nello studio COR-II (0,1%) è in linea con quanto già emerso con bupropione in trattamento isolato⁽³⁹⁾.

Lo studio COR-DM⁽⁴⁰⁾, che ha coinvolto 505 pazienti, è stato condotto per valutare l'effetto di naltrexone/bupropione in pazienti con diabete mellito di tipo 2 mai trattati farmacologicamente per questa malattia o che stavano assumendo un dosaggio stabile di farmaci antidiabetici orali (ad esempio metformina, sulfoniluree o tiazolidinedioni o DPP 4-inibitori). Il farmaco ha consentito una maggiore perdita di peso rispetto al placebo, indipendentemente dal farmaco antidiabetico concomitante.

Fra le condizioni richieste per l'approvazione e l'immissione in commercio dell'associazione naltrexone/bupropione, dopo che era emerso nei programmi COR un aumento modesto della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa nelle prime fasi di trattamento e anche se associati a miglioramento di altri fattori di rischio, fu richiesta da parte della FDA la conduzione di uno studio post-marketing a lungo termine di sicurezza cardiovascolare denominato "Light Study" (Cardiovascular Outcomes Study of Naltrexone SR/Bupropion SR in Overweight and Obese Subjects with Cardiovascular Risk Factors). In questo studio di non inferiorità i pazienti furono randomizzati a ricevere bupropione/naltrexone (numero di pazienti 4456) o placebo (4454 pazienti): la stragrande maggioranza dei pazienti presentava all'inizio dello studio fattori di rischio cardiovascolari. Lo studio si proponeva di valutare l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori nei due gruppi

(MACE: morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale). I risultati di questo studio sono stati pubblicati nel marzo 2016⁽⁴¹⁾ anche se in realtà lo studio non è stato portato a termine per violazione del protocollo quando l'analisi ad interim dei dati del marzo 2015 stava mostrando una riduzione significativa degli eventi avversi nel gruppo dei soggetti trattati. Questa riduzione degli eventi nel gruppo che assumeva il farmaco rispetto al placebo era marcata dopo che si era manifestato il 25% dei MACE, ma appena favorevole al farmaco (90 vs 102) al 50% degli eventi attesi. La chiusura anticipata dello studio non consente di stabilire con certezza la "non inferiorità" del trattamento rispetto al placebo. È possibile che un nuovo studio di sicurezza cardiovascolare debba essere condotto.

MANTENIMENTO DEL PESO E SUPPORTO FARMACOLOGICO

La posizione della comunità scientifica su questo aspetto della terapia dell'obesità è ormai consolidata. Il trattamento del paziente obeso (con le diverse modalità terapeutiche oggi a disposizione) deve proseguire anche dopo avere ottenuto un importante calo ponderale.

Infatti il mantenimento dei risultati ottenuti dopo riduzione del peso corporeo rappresenta uno degli aspetti più controversi e deludenti del trattamento del soggetto obeso, ciò a causa dell'elevatissima frequenza di recidive a cui va incontro il paziente. Questo avviene indipendentemente dal tipo di approccio terapeutico utilizzato, sia esso dietologico, comportamentale, farmacologico o chirurgico. Il successo, per il medico e il paziente, consiste nel raggiungere e mantenere l'obiettivo clinico stabilito. Per obiettivo clinico si intende raggiungere la riduzione ponderale necessaria a migliorare in modo sensibile i rischi legati all'obesità, specie quelli cardiovascolari.

Bibliografia

1. Atkinson RL. Proposed standards for judging the success of the treatment of obesity. *Ann Intern Med* 1993; 119: 677-80.
2. Bray G, Fruhbeck G, Ryan D, Wilding J. Management of Obesity: the Lancet Volume 387, No 10031, p1947-1956, 7 May 2016. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00271-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00271-3).
3. Douketis JD, Feightner JW, Attia J, Feldman WF. Periodic health examination, 1999 update: Detection, prevention and treatment of obesity. *CMAJ* 1999; 160: 513-25.
4. Stunkard AJ, Craighead LW, O'Brien R. Controlled trial of behavior therapy, pharmacotherapy and their combination in the treatment of obesity. *Lancet* 1980; 2: 1045-7.
5. Weintraub M. Long-term weight control study: conclusions *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51:642-6.
6. FDA 2007 Draft Guidance for Industry. Developing Products for Weight Management <http://www.fda.gov/downloads/drugs-guidancecompliance/regulatoryinformation/guidances>.
7. European Medicines Agency. Guideline on clinical evaluation of medicinal products used 5 in weight control 6 Draft http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/07/WC500170278.pdf.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Obesity: identification, assessment and management of overweight and obesity in children, young people and adults: partial update of CG43. National Clinical Guideline Centre (UK). London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2014.
9. Muratori F, Di Sacco G., Pellegrino D., Vignati F. La terapia farmacologica dell'obesità. In: *Dietetica e Nutrizione Clinica. Terapia e organizzazione* di G. Fatati e M.L. Amerio. il Pensiero Scientifico, II ed 2012, pag. 491-538.
10. Sbraccia P.: Obesità: la terapia attuale e le nuove prospettive. *Eat Weight Disord* (2015) NSI: NS20-NS28.

11. Ryan D, Heaner M. Guidelines (2013) for managing overweight and obesity in adults. Preface to the full report. Obesity (Silver Spring) 2014; 22 (suppl 2): S1-3.
12. Guerciolini R. Mode of action of orlistat. Int J Obes Relat Metab Disord 1997; 21: S12-S23.
13. Zhi J, Melia AT, Funk C, et al. Metabolic profiles of minimally absorbed orlistat in obese/overweight volunteers. J Clin Pharmacol 1996; 36:1006-11.
14. Zhi J, Melia AT, Eggers h, et al. Review of limited systemic absorption of orlistat, a lipase inhibitor, in health human volunteers. J Clin Pharmacol 1995; 35: 1103-8.
15. Elliot WT, Chan J. Orlistat capsules (Xenical Roche Laboratoire). The physician's therapeutic and drug alert. Am Health Consultants 1999; 3: 90-2.
16. Melia AT, Zhi J, Zelasko R, et al. The interaction of the lipase inhibitor orlistat with ethanol in healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol 1998; 54: 773-7.
17. Hartmann D, Guzelhan C, Zuiderwijk PMB, et al. Lack of interaction between orlistat and oral contraceptives. Eur J Clin Pharmacol 1996; 50: 421-4.
18. Zhi J, Melia AT, Koss-Twardy SG, et al. The influence of orlistat on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyburide in healthy volunteers. J Clin Pharmacol 1995; 521-5.
19. Oo CY, Akbary B, Lee S, et al. Effect of orlistat, a novel anti obesity agent, on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pravastatin in patients with mild hypercholesterolemia. Clin Drug Invest 1999; 17: 217-223.
20. Weber C, Tam YK, Schmidtke-Schrezenmeier G, et al. Effect of lipase inhibitor orlistat on the pharmacokinetics of four different anti-hypertensive drugs in healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol 1996; 51: 87-90.
21. Melia AT, Mulligan TE, Zhy J. Lack of effect of orlistat on the bioavailability of a single dose of nifedipine extended-release tablets in healthy volunteers. J Clin Pharmacol 1996; 36: 352-5.
22. Melia AT, Zhy J, Koss-Twardy SG, et al. The influence of reduced dietary fat absorption induced by orlistat on the pharmacokinetics of digoxin in healthy volunteers. J Clin Pharmacol 1995; 35: 840-3.
23. Melia AT, Mulligan TE, Zhy J. The effect of orlistat on the pharmacokinetics of phenytoin in healthy volunteers. J Clin Pharmacol 1996; 36: 654-8.
24. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes Care 2004; 27: 155-61.
25. Pyke C, Heller RS, Kirk RK et al. GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody. Endocrinology. 2014; 155: 1280-90.
26. Secher A, Jelsing j, Baquero A.F. ET AL. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. J Clin Invest 2014; 124: 4473-4488.
27. Labouesse MA, Stadlbauer U, Weber E, Arnold M, Langhans W, Pacheco-López G. Vagal afferents mediate early satiation and prevent flavor avoidance learning in response to intraperitoneally infused exendin-4. J Neuroendocrinol. 2012; 24 (12):1505-1516.
28. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K et al. for the SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group* A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management N Engl J Med 2015; 373: 11-22.
29. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B et al.: For the NN8022-1922 Study Group Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial JAMA. 2015; 314: 687-99.
30. Wadden TA, Hollander P, Klein Set al.: on behalf of the NN8022-1923 Investigators 8 Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: The SCALE Maintenance randomized study. International Journal of Obesity (1 July 2013) doi:10.1038/ijo.2013.120.
31. Blackman A, Foster G, Zammit G et al. Liraglutide 3.0 mg Reduces Severity of Obstructive Sleep Apnea and Body Weight in Individuals with Obesity and Moderate or Severe Disease: SCALE Sleep Apnoea Trial. Diabetologia, 2014; 57 (suppl 1): S 35.
32. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. for the LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators* Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375: 311-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.
33. Carel W le Roux, Arne Astrup, Ken Fujioka et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. The Lancet Published online February 22, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30069-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30069-7).
34. Anon. Saxenda (liraglutide 3.0 mg) prescribing information. <http://novopi.nnitest.com/saxenda.pdf>.
35. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/09/WC500112798.pdf.
36. Greenway FL, Whitehouse MJ, Guttadauria M et al. Rational design of a combination medication for the treatment of obesity. Obesity (Silver Spring). 2009; 17: 30-9.
37. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2010; 376: 595-605.
38. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD et al. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. Obesity (Silver Spring). 2011; 19: 110-20.
39. Apovian CM, Aronne L, Rubino D et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). Obesity (Silver Spring). 2013; 21: 935-43.
40. Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R et al. Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2013 Dec; 36 (12): 4022-9.
41. Nissen SE, Wolski KE, Prcela L, et al. Effect of naltrexone-bupropion on major adverse cardiovascular events in overweight and obese patients with cardiovascular risk factors: a randomized clinical trial. JAMA. 2016; 315: 990-1004.

DM2 E OBESITÀ: LA REMISSIONE TRA CHIRURGIA E DIETA

I. Grandone S.C. Diabetologia, Dietologia e Nutrizione Clinica, Ospedale Santa Maria, Terni

Il diabete mellito rappresenta una delle sfide più difficili per tutti i sistemi sanitari, a causa della sua continua e inesorabile crescita. Il numero di persone che ne sono affette nel mondo sembrerebbe cresciuto dai 171 milioni nel 2000, ai 415 milioni nel 2015, e potrebbe raggiungere i 642 milioni nel 2040.

Abitualmente pensiamo al diabete come ad una patologia cronico-degenerativa che possiamo controllare, ma non 'curare'. Tuttavia, esiste una casistica che ha smentito nel corso degli anni questo 'luogo comune', al punto tale di spingere l'ADA (American Diabetes Association), a trovare una definizione di 'remissione dal diabete di tipo 2'. Nella ADA consensus statement del 2009 dal titolo "How Do We Define Cure of Diabetes?" viene definito come 'remissione' il raggiungimento di valori glicemici al di sotto dei range considerati diagnostici di DM in assenza di terapia farmacologica o chirurgica concomitanti. Fra le modalità di remissione, è possibile distinguere:

- a. Remissione parziale: persistenza di una condizione di 'pre-diabete' (A1C compresa 5.7–6.4%; 39–46 mmol/mol, glicemia a digiuno tra 100–125 mg/dL) per la durata di almeno 1 anno;
- b. Remissione completa: persistenza di euglicemia (A1C normale, glicemia a digiuno <100 mg/dl) per la durata di almeno 1 anno in assenza di terapia farmacologica o chirurgica concomitanti.
- c. Remissione prolungata: (o "cura") remissione completa per almeno 5 anni.

Negli ultimi anni, numerose osservazioni scientifiche hanno confermato le potenzialità della chirurgia bariatrica e nello specifico della *metabolic surgery* nell'influenzare la storia della malattia diabetica e l'utilizzo di questo tipo di terapia è oggi considerato nelle maggiori raccomandazioni di buona pratica clinica per il trattamento del diabete. Negli ultimi anni sono stati pubblicati i risultati di alcuni trials randomizzati controllati che hanno modificato sostanzialmente i livelli di evidenza.

Schauer et al. hanno randomizzato 150 pazienti obesi (intervallo di BMI: 27–43 kg/m²) con diabete tipo 2 non in controllo metabolico a un regime di terapia medica più intensiva o allo stesso programma di terapia medica più intervento chirurgico di bypass gastrico o sleeve gastrectomy. L'obiettivo principale dello studio era rappresentato dalla proporzione di pazienti che raggiungevano il target terapeutico di una emoglobina glicata ≤6,0% dopo 12 mesi di trattamento. La percentuale di pazienti che raggiungeva l'obiettivo era del 12% nel gruppo di pazienti in terapia medica, del 42% nel gruppo con bypass gastrico e del 37% nel gruppo con sleeve gastrectomy.

Mingrone et al. hanno randomizzato 60 pazienti con BMI >35 kg/m², una storia di diabete di almeno 5 anni di durata e un livello di emoglobina glicata ≥7,0% a un programma di terapia medica convenzionale, ad intervento di bypass gastrico o a diversione bilio-pancreatica. Dopo 2 anni di follow-up, la remissione del diabete, qui definita come il raggiungimento di valori di glicemia a digiuno <100 mg/dl ed emoglobina glicata <6,5% in assenza di terapia ipoglicemizzante, non veniva osservata in nessun paziente nel gruppo trattato con terapia medica, mentre veniva raggiunta nel 75% dei pazienti nel gruppo con bypass gastrico e nel 95% nel gruppo con diversione bilio-pancreatica. Attualmente in corso lo studio ESINODOP (Early Sleeve gastrectomy In New Onset Diabetic Obese Patients Trial), promosso dall'Azienda Ospedaliera Santa Maria di Terni, trial randomizzato controllato che ha come razionale l'utilizzo della sleeve gastrectomy laparoscopica versus terapia medica convenzio-

nale in pazienti con nuova diagnosi di diabete mellito tipo 2 e body mass index 30–42 kg/m², di cui abbiamo alcuni dati preliminari.

La presenza di un diabete ad epoca di insorgenza più breve è stata dimostrata essere associata ad una maggior probabilità di remissione del diabete dopo qualsiasi tipo di procedura chirurgica. Tuttavia, dalle più recenti evidenze, la terapia chirurgica potrebbe non essere la sola strada percorribile.

Negli ultimi anni sono state proposte e sperimentate, anche nel paziente diabetico, diete a basso contenuto calorico e/o VLCD, con la finalità sia di ridurre o controllare il peso corporeo, che di trarre vantaggio da alcuni effetti metabolici favorevoli attribuiti alle proteine. Il razionale della dieta VLCD è principalmente basato sul presupposto che l'assunzione di una quota di proteine in sostituzione di carboidrati e/o di lipidi determina un minor incremento post-prandiale dell'insulinemia, aumenta il metabolismo basale e la spesa energetica, ed esercita una serie di effetti metabolici potenzialmente favorevoli.

Con il termine VLCD, ossia Very Low Calorie Diet, s'identificano diete a bassissime calorie o diete fortemente ipocaloriche. Recentemente è stato pubblicato uno studio che ha voluto verificare la durability degli effetti positivi delle VLCD sull'assetto glicometabolico. Gli stessi autori definiscono questo studio un tentativo di valutazione della risposta fisiopatologica ad una dieta specifica, piuttosto che uno studio clinico comparativo di un tipo di trattamento. Nelle conclusioni gli autori affermano che un robusto e sostenibile programma di perdita di peso consente una remissione della malattia diabetica almeno per sei mesi, nel 40% degli individui che rispondono alle VLCD.

Ancora più recentemente è stato pubblicato un lavoro teso a verificare gli effetti sulla remissione del prediabete di una dieta ad alta concentrazione proteica (high protein, HP) nei confronti di una ad alta concentrazione di carboidrati (high carbohydrate, HC) e gli effetti sui parametri metabolici, sulla massa magra e grassa in prediabetici obesi dopo sei mesi di trattamento. I risultati descritti, seppur necessitino di conferma su campioni più vasti, sono molto buoni. Dopo sei mesi di una dieta HP il 100% dei trattati ha ottenuto una remissione del prediabete contro il 33% di quelli a dieta HC.

Esiste una stretta associazione tra l'aumento della prevalenza del diabete e la sempre maggiore diffusione dell'obesità. La perdita di peso negli esseri umani permette il ripristino della prima fase della secrezione di insulina associato con il ritorno alla normalità del contenuto intrapancreatico di trigliceridi. Tuttavia, nel DMT2 di durata superiore a 10 anni, i cambiamenti cellulari sembrano raggiungere un punto di non ritorno. Gli studi a riguardo confermano che il DMT2 di recente insorgenza può essere considerato come caratterizzato da un'alterazione della risposta -cellulare ancora reversibile.

A gennaio 2016 è stata pubblicata la posizione dell'American Diabetes Association (ADA), dal titolo Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes. L'ADA ribadisce che ci sono prove consistenti che una corretta gestione dell'obesità è in grado di ritardare la progressione da prediabete al DMT2 ed è sicuramente utile nel trattamento della patologia diabetica. La Terapia Medica Nutrizionale (TMN) rappresenta un momento essenziale nella prevenzione e cura del diabete mellito, una delle malattie croniche più diffuse e sicuramente quella che trae i maggiori benefici da una corretta alimentazione.

DEGLUDEC IN NUTRIZIONE ARTIFICIALE

A. Di Donato *Scuola di Specializzazione in Scienza dell'Alimentazione, sede aggregata Università degli Studi di Perugia*

Nella pratica clinica quotidiana uno dei principali problemi da affrontare nei pazienti ospedalizzati per periodi medio-lunghi è la malnutrizione calorico-proteica in quanto molti di essi non ricevono un supporto nutrizionale adeguato alle proprie esigenze.¹ Tale realtà, descritta per la prima volta già nel 1936,^{2,3,4} resta a tutt'oggi una condizione largamente misconosciuta in ospedale e questo rafforza la necessità di un miglior percorso educativo circa la nutrizione clinica, soprattutto considerando che la prevenzione ed il trattamento di una condizione di malnutrizione consentono di ottimizzare la qualità complessiva delle cure per il paziente, un importante miglioramento degli outcomes clinici ed una conseguente riduzione dei costi.⁵

La Nutrizione Artificiale (NA) rappresenta una procedura terapeutica fondamentale nella prevenzione e nel trattamento della malnutrizione in pazienti critici in cui sia controindicata l'alimentazione per via orale o in cui questa sia insufficiente a garantire un adeguato apporto calorico-proteico. Tuttavia essa è riconosciuta come una delle cause principali di iperglicemia nei pazienti ospedalizzati e questo si collega ad altri due problemi da affrontare nella gestione della nutrizione artificiale: la sovraalimentazione ed il trattamento insulinico^{6,7}. L'iperglicemia a sua volta è un importante fattore prognostico sfavorevole nei soggetti ospedalizzati ed è riscontrabile nel 38% dei ricoveri, considerando la quota di pazienti che hanno un diabete manifesto già al momento del ricovero (circa il 26%) e pazienti che al momento del ricovero non sono a conoscenza di essere affetti da tale patologia o che manifestano iperglicemia in seguito a ricovero (12%)^{7,8}. Numerosi studi osservazionali riportano un'associazione fra l'iperglicemia e la presenza di un aumento del numero di infezioni e della mortalità complessiva nei pazienti adulti ospedalizzati, sia che si tratti di pazienti diabetici sia che si tratti di iperglicemia legata ad altri stati patologici.^{9,10,11} È stato dimostrato che l'iperglicemia (con valori medi >180mg/dl) in pazienti non critici che ricevevano nutrizione parenterale totale è associata con un più alto rischio di mortalità intraospedaliera¹² e che l'aumentata variabilità glicemica è indipendentemente associata alla durata del soggiorno in ospedale e alla mortalità nei pazienti ospedalizzati non critici¹³. Recentemente Monnier et al. hanno suggerito che un Coefficiente di Variazione < 36% rappresenti una soglia adeguata per distinguere fra una glicemia stabile ed una glicemia instabile in quanto oltre questo limite aumenta significativamente il rischio di ipoglicemia nei soggetti insulinizzati¹⁴.

La maggior parte dei pazienti in nutrizione artificiale, sia diabetici che non, presentano iperglicemia e necessitano di terapia insulinica, ma molto spesso ci si trova di fronte ad una realtà paradossale in cui i pazienti che necessitano di supporto nutrizionale vengono sottoalimentati per paura di iperglicemia ed allo stesso tempo ricevono una terapia insulinica inadeguata per paura delle ipoglicemie.

Le Linee Guida della Società Italiana di Nutrizione Artificiale e Metabolismo (SINPE) identificano la necessità di proporre formule dietetiche differenziate per patologie specifiche mentre non specificano il tipo di terapia insulinica consigliato in presenza di pazienti diabetici in nutrizione artificiale¹⁵. Nella pratica clinica la terapia varia in funzione delle modalità di infusione della sacca alimentare (continua, intermittente, con o senza pompa peristaltica continua).

L'Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica (ADI) e l'Associazione Medici Diabetologi (AMD) hanno pubblicato specifiche raccomandazioni sul trattamento insulinico in pazienti in nutrizione artificiale valutando il possibile utilizzo di un analogo insulinico a lunga durata d'azione per via sottocutanea in singola o doppia somministrazione nel soggetto stabilizzato che pratica nutrizione parenterale con pompa peristaltica continua¹⁶.

Linee guida nazionali ed internazionali sono d'accordo nell'identificare come target glicemico per pazienti ricoverati sottoposti a terapia insulinica un intervallo compreso tra 140 mg/dl e i 180 mg/dl e raccomandano controlli glicemici per pazienti in NA ogni 4-6 ore¹⁷.

Pazienti diabetici o non diabetici sottoposti a nutrizione parenterale e che mostrano due consecutivi valori di glicemia >120mg/dl possono iniziare con 0,1 U di insulina per grammo di glucosio somministrato; qualora nelle successive 24h i livelli glicemici dovessero restare eccessivamente elevati, può esserci un aggiustamento della dose con ulteriori 0,05 U di insulina regolare per grammo di glucosio¹⁶. I nuovi analoghi insulinici oggi a disposizione, rivelatisi di grande utilità nella gestione ambulatoriale dei pazienti diabetici, non hanno ancora trovato un impiego routinario nei pazienti in nutrizione parenterale e la letteratura a riguardo risulta alquanto povera: ci sono limitati reports sul possibile uso di insulina lispro protamina in doppia somministrazione sottocutanea giornaliera^{18,19} o sull'utilizzo dell'insulina glargine sottocutanea in monoterapia²⁰.

Tra gli analoghi insulinici a lunga durata, l'ultimo a fare la sua comparsa nella pratica clinica è stata l'insulina Degludec (IDeg), un'insulina basale long-acting ottenuta mediante la tecnica del DNA ricombinante. La struttura dell'insulina è stata modificata in modo da ottenere la formazione di multi-esameri solubili e stabili in seguito alla iniezione sottocute. Si forma così un depot nel tessuto sottocutaneo da cui l'insulina Degludec viene assorbita continuamente e lentamente nella circolazione, garantendo una distribuzione dell'effetto più regolare nelle 24 ore con un picco d'azione meno pronunciato rispetto a glargine ed un declino di attività inferiore nel confronto fra le prime e le seconde 12 ore della giornata²¹. Lo steady state si raggiunge dopo 2-3 giorni dall'inizio del trattamento. La variabilità da giorno a giorno dell'effetto ipoglicemizante, in termini di Coefficiente di Variazione (CV), allo steady state risulta quattro volte inferiore rispetto all'insulina glargine, con conseguente riduzione del rischio di ipoglicemie^{22,23,24}.

IL NOSTRO STUDIO

L'obiettivo del nostro studio è stato valutare la possibilità di utilizzare l'insulina Degludec in monosomministrazione giornaliera sottocutanea in corso di iperglicemia in pazienti con o senza anamnesi positiva di Diabete Mellito (comunque non già in terapia farmacologica), che necessitano di Nutrizione Artificiale, valutando la capacità di tale insulina di migliorare i valori glicemici mantenendoli nel range consigliato e considerato sicuro dalle Linee Guida Internazionali, la capacità di ridurre la comparsa di episodi di variabilità glicemica e il rischio di ipoglicemie.

Abbiamo analizzato 26 pazienti adulti, di ambo i sessi (17 U, 9 D), con un'età media di 66,3 ± 13,4 anni, 13 con e 13

senza diagnosi di T2DM, ricoverati presso l'Azienda Ospedaliera "Santa Maria" di Terni nel periodo Febbraio 2015-Febbraio 2016, non in trattamento insulinico domiciliare né con ipoglicemizzanti orali, non stratificati per patologia, con indicazione alla nutrizione artificiale (NP e/o NE) e almeno due glicemie consecutive >120mg/dl indipendentemente dall'anamnesi positiva per Diabete Mellito. Sono stati inclusi solo pazienti con un periodo di osservazione di almeno 7 gg. A ciascun paziente all'inizio della NA, è stata somministrata come dose iniziale 1 U sc di Insulina Degludec ogni 10 g di Glucosio somministrato. Nei pazienti stabilizzati con analogo rapido il passaggio a Degludec è stato previsto secondo lo schema sotto riportato:

1° giorno: IDeg 100% + 50% Analogo rapido (12,5% ogni 6 ore)

2° giorno: IDeg 100% + 25% Analogo rapido (6% ogni 6 ore)

3° giorno: IDeg 100% + 12,5% Analogo rapido (3% ogni 6 ore)

4° giorno: solo IDeg 100%

Per tutti i pazienti sono stati presi in considerazione:

- HbA1c e BMI di partenza;
- rilievi glicemici (almeno 4 die);
- il numero delle ipoglicemie;
- chetonuria ed elettroliti (Sodio, Potassio, Magnesio) giornalieri;
- necessità e modalità di integrazione e/o correzione con boli di analogo rapido dopo il raggiungimento dello steady state per IDeg.

RISULTATI

Nei pazienti non diabetici l'apporto medio giornaliero di glucosio infuso è aumentato da 193g (giorno 1) a 199g (giorno 7), con un parallelo aumento del dosaggio di IDeg dalle 18 U sc die (giorno 1) alle 22 U sc die (giorno 7). Nei pazienti diabetici l'apporto medio giornaliero di glucosio è stato pari a 181 g con una dose media di IDeg compresa fra le 24 e le 26 U die.

Il valore della glicemia media giornaliera riscontrato è stato pari a $151 \pm 47,3$ mg/dl al tempo 0 (prima dell'inizio della terapia insulinica) e $157 \pm 66,7$ mg/dl al settimo giorno per pazienti non diabetici, mentre è risultato pari a $210 \pm 66,5$ mg/dl al tempo 0 e $192 \pm 48,6$ mg/dl al settimo giorno per pazienti diabetici, con livelli costantemente all'interno del target prefissato nei primi quattro giorni di osservazione e più elevati nei tre giorni successivi.

Il Coefficiente di Variazione (CV) è risultato diminuito dal 14% (giorno 1) al 11% (giorno 7) e dal 20% (giorno 1) al 9% (giorno 7) per i pazienti non diabetici e diabetici rispettivamente.

Non sono state segnalate ipoglicemie né alterazioni elettrolitiche.

CONCLUSIONI

I dati ottenuti sembrano indicare la possibilità di utilizzare IDeg in monosomministrazione sc in corso di iperglicemia manifestatasi durante Nutrizione Artificiale in pazienti con o senza anamnesi positiva per Diabete Mellito.

Nel nostro campione l'uso di IDeg ha contribuito al miglioramento dei valori glicemici con un'importante riduzione della variabilità glicemica in assenza di episodi ipoglicemici. I limiti della nostra sperimentazione sono legati al breve tempo di osservazione.

Di sicuro un'implementazione del campione ed un'estensione nel periodo di osservazione con una conseguente più accurata titolazione del dosaggio insulinico sono necessari per confermare la sicurezza e l'efficacia clinica di IDeg anche su un target così complesso di pazienti, al fine di ampliare le conoscenze sull'utilizzo di diverse formulazioni insuliniche in NA. Penso comunque che IDeg possa essere utilizzato con un evidente vantaggio clinico nei soggetti stabilizzati in NA long-term.

1. Norman K, Pichard C, Lochs H, et al. *Prognostic impact of disease-related malnutrition*. Clin Nutr 2008; 27: 5-15.
2. Parekh NR, Steger E. *Percentage of weight loss as a predictor of surgical risk: from the time of Hiram Studley to today*. Nutrition in Clinical Practice 2004; 19: 471-6.
3. Studley HO. *Percentage of weight loss: a basic indicator of surgical risk in patients with chronic peptic ulcer*. JAMA 1936; 106: 458-460.
4. Torun B, Cherv F. *Protein-energy malnutrition*. In: Shels M (ed) Modern nutrition in health and disease. Lea and Febiger, Philadelphia, PA, p 950.
5. Tappenden KA, Quatrara B, Parkhurst ML, et al. *Critical role of nutrition in improving quality of care: an interdisciplinary call to action to address adult hospital malnutrition*. Medsurg Nurs 2013; 22 (3): 147-65.
6. Sleiman I, Morandi A, Sabatini T, et al. *Hyperglycemia as a predictor of in-hospital mortality in elderly patients without diabetes mellitus admitted to a sub-intensive care unit*. J Am Geriatr Soc 2008; 56 (6): 1106-10.
7. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, et al. *Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes*. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 978-82.
8. Associazione Medici Diabetologi. *Rapporto Sociale Diabete*. Pacini Editore. Ottobre 2003.
9. McCowen KC, Bistrian BR. *Hyperglycemia and nutrition support: Theory and Practice*. Nutrition in Clinical Practice 2004; 9: 235-44.
10. Clement S, Braithwaite SS, Ahmann A, et al. *Management of Diabetes and Hyperglycemia in Hospitals*. Diabetes Care 2004; 27: 553-91.
11. Gosmanov AR, Umpierrez GE. *Management of Hyperglycemia during enteral and Parenteral Nutrition Therapy*. Curr Diab Rep 2013; 13: 155-162.
12. Oliveira G, Tapia MJ, Ocón J, et al. *Study Group of Hyperglycemia in Parenteral Nutrition: Nutrition Area of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition (SEEN): Parenteral nutrition-associated hyperglycemia in non-critically ill inpatients increases the risk of in-hospital mortality (multicenter study)*. Diabetes Care. 2013; 36 (5): 1061-6.
13. Carlos E Mendez, Ki-Tae Mok, Ashar Ata, Rpbert J Tanenberg, Jorge Calles-Escandon, Guillermo e Umpierrez *Increased Glycemic Variability is Independently Associated With Length of Stay and Mortality in Noncritically Ill Hospitalized Patients*. Diabetes Care 2013 Dec; 36 (12): 4091-4097.
14. Monnier L, Colette C, Wojtusciszyn A, Dejager S, Renard E, Molinari N, Owens DR. *Toward Defining the Threshold Between Low and High Glucose Variability in Diabetes*. Diabetes Care. 2017 Jul; 40 (7): 832-838.
15. Linee Guida SINPE per la Nutrizione Artificiale Ospedaliera. Rivista Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale S5: 95/97.
16. Fatati G, Cortinovis E, Fontana L, et al. *ADI-AMD recommendation on insulin treatment during artificial nutrition*. MJNM 2010; 3: 81-95.
17. American Diabetes Association *Standards of Medical Care in Diabetes 2018*. Diabetes Care 2018 Jan; 41 (Supplement 1) S144-S151.
18. Fatati G, Mirri E, Papi M, et al. *Use of neutral protamine lispro (NPL) insulin in a patient affected by acute pancreatitis under parenteral nutrition*. Clin Ter 2011; 162 (3): 231-4.
19. Fatati G, Grandone I, Palazzi et al. *Use of neutral protamine lispro insulin (NPL) in patients with hyperglycemia receiving parenteral nutrition*. Clin Ter 2014; 165 (1): e 17-23.
20. Fatati G, Mirri e, Del Tosto S, et al. *Use of insulin glargine in patients with hyperglycemia receiving artificial nutrition*. Acta diabetol 2005; 42: 182-6.
21. http://ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002498/WC500138964.pdf. Ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European public assessment reports.
22. Garber AJ et al. *Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal Bolus Type 2): a phase 3, randomized, open-label, treat-to-target non-inferiority trial*. Lancet 2012; 379: 1489-507.
23. Zinman B et al. *Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes. A 1 year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long)*. Diabetes Care 2012; 35: 2464-71.
24. Gough SCL et al. *Low-volume insulin degludec 200 Units/ml once daily improves glycemic control similarly to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naive patients with type 2 diabetes. A 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: the BEGIN LOW VOLUME trial*. Diabetes Care 2013; 36: 2536-42.

LA FIBROSI CISTICA: MALATTIA RARA... MA NON TANTO!

G. Trovato Responsabile dell'U.O. Dipartimentale "Medicina della Nutrizione" dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Vittorio Emanuele, Catania

La Fibrosi Cistica, detta anche mucoviscidiosi, è una malattia genetica ereditaria che colpisce 1 neonato su 2.500 - 2.700; il 4% della popolazione ne è portatore sano e si registrano circa 200 nuovi casi all'anno. La Fibrosi Cistica è dunque una malattia che può essere definita rara, malgrado sia la più diffusa nella razza caucasica, congenita ed evolutiva, viene trasmessa con meccanismo autosomico recessivo: per sviluppare la malattia è cioè necessario che sia il padre che la madre ne siano portatori sani. A causare la malattia è la *mutazione del gene CFTR* la cui espressività patologica provoca un difetto della proteina **CFTR** (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) localizzata nella membrana apicale delle cellule degli epitelii la cui funzione è quella di regolare gli scambi idroelettrolitici. Sono state evidenziate oltre 1500 mutazioni la più conosciuta delle quali è la Δ 508. L'alterazione della proteina comporta un'anomalia del trasporto di sali e determina principalmente la produzione di secrezioni "disidratate": il sudore è molto ricco in sodio e cloro, il muco è denso e vischioso e tende ad ostruire i dotti nei quali viene a trovarsi. Ad essere colpiti dagli effetti della malattia sono principalmente l'apparato respiratorio, le vie aeree, il pancreas, il fegato, l'intestino e l'apparato riproduttivo, soprattutto nei maschi a causa dell'ostruzione dei dotti spermatici. La fibrosi cistica è anche definita come "la malattia dei canali". Infatti, oltre il conosciuto difetto esistente a carico del canale del Cloro, si ha evidenza di disfunzione del trasporto del Sodio attraverso il canale epiteliale Enac, di alterazione del canale dell'ATP, di cattiva regolazione del canale del trasporto intracellulare delle vescicole nonché dell'inibizione dei canali del Cloro Calcio-attivati. Il coinvolgimento multi organo è pertanto giustificato.

HIGHLIGHTS DIETETICO-CLINICO-NUTRIZIONALI

Anche se il gene che codifica questa proteina è stato scoperto nel 1989 ed è localizzato nel braccio lungo del cromosoma 7, non è stato ancora possibile individuare una terapia definitiva anche se, le cure disponibili e la diagnosi precoce, sono riuscite a rendere migliore la qualità della vita dei malati. Dalle numerose e differenti mutazioni evidenziate scaturiscono fenotipi altrettanto diversi per caratteristiche sintomatiche. La maggiore differenza è certamente dovuta al funzionamento o al non funzionamento del pancreas, in questo secondo caso può anche nascere una forma di diabete insulino-dipendente totalmente diversa per patogenesi e trattamento insulinico e dietoterapico dal TD1, definito CFRD (Cystic Fibrosis Related Diabetes). Tutt'oggi vi sono malati che per le loro condizioni più gravi devono essere sottoposti a trapianto di fegato o polmoni e che comunque registrano compromissioni gravi a livello dell'apparato respiratorio e digestivo. La Fibrosi Cistica è principalmente una malattia da malassorbimento. È ancora non chiarito se da imputare solo alla insufficiente secrezione degli enzimi digestivi pancreatici in

quanto la maggior parte delle ricerche sono focalizzate sul distretto duodenale, scavalcando, di fatto, lo studio della funzione gastrica. La gravità del disturbo non è correlata al tipo di mutazione del gene. Esistono infatti numerosi fenotipi con gradi di malassorbimento diversi, dal lieve, che non necessita di trattamento farmacologico a base di enzimi pancreatici, al grave, caratterizzato da una particolare resistenza alla terapia sostitutiva. La forma più grave mostra un quadro di malnutrizione progressiva difficilmente recuperabile dalla somministrazione di diete ipercaloriche ad elevato contenuto di proteine, lipidi e carboidrati. Questo fenotipo va incontro anche a frequenti reinfezioni respiratorie. Nell'espettorato sono presenti germi patogeni scarsamente sensibili agli antibiotici, se non nel breve tempo, ripresentandosi ugualmente virulenti poco tempo dopo la sospensione del farmaco. L'insufficienza respiratoria esige anche una terapia inalatoria che, seppur sintomatica, è finalizzata a ridurre l'infiammazione e l'alta viscosità del muco, terapia questa molto sgradita dai pazienti fibrocistici perché impegna con cadenza esasperante la loro giornata e preclude loro attività proprie di una vita "normale". I pazienti con questo fenotipo mostrano una evidente e continua dispnea iperpnocica che contribuisce non poco ad aumentare il dispendio energetico e, di conseguenza, ad aggravare la malnutrizione. Infatti, se da un lato l'indicazione nutrizionale esige il potenziamento del volume calorico-plastico, dall'altro l'aumentato apporto di nutrienti "da digerire e metabolizzare" innalza il fabbisogno di ossigeno, condizione questa che mal si combina con l'insufficienza respiratoria. Si innesca pertanto un circolo vizioso e, spesso, una acidosi metabolica e/o respiratoria. I fenotipi più gravi sono destinati al trapianto polmonare ma, ironia della sorte, a patto che il loro stato nutrizionale lo permetta. A complicare ancor di più lo scenario è l'insorgenza del già citato CFRD, diabete insulino-dipendente la cui eziologia non è chiarita. Il trattamento dietetico, secondo le linee guida specifiche per questo tipo di diabete, assai diverso da quello conosciuto come TD1, è rappresentato dalla seguente formula:

Proteine 20% Grassi 40% Carboidrati 40%

Calorie dal 20% al 50% in più rispetto al fabbisogno di un soggetto sano

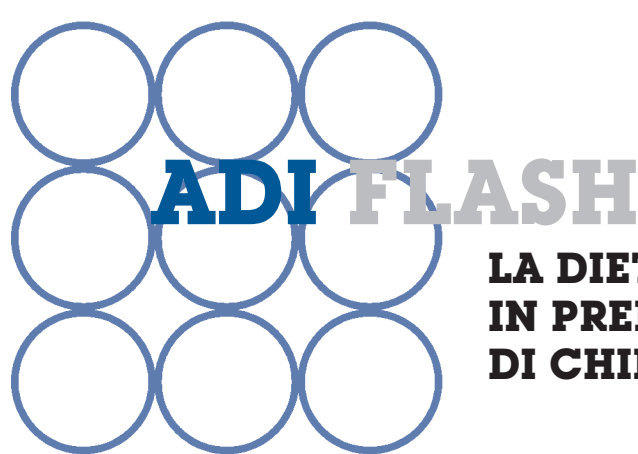
CONCLUSIONI

Malgrado gli innegabili sforzi ed investimenti nella ricerca, la Fibrosi Cistica presenta diversi aspetti poco chiariti. In particolare, non si conosce ancora il ruolo e il dialogo tra i vari canali. Non è chiara la patogenesi del malassorbimento e della malnutrizione. Sconosciuta è la causa della caratteristica sarcopenia presente nella totalità dei fenotipi più gravi. A fronte dei tanti interrogativi privi di risposta, il ruolo affidato al Dietologo risulta di difficile interpretazione. L'adesione al modello nutrizionale suggerito dalle Linee Guida internazionali non sembra "scalare" la resistenza al trattamento diete-

tico esercitata dalla patologia. La Fibrosi Cistica ha lanciato il suo “guanto”. Sta a noi, specialisti della Nutrizione Clinica, raccogliere la sfida e “riscrivere la Malattia”.

Bibliografia

1. Reisin, I. L., A. G. Prat, E. H. Abraham, J. F. Amara, R. J. Gregory, D. A. Ausiello, and H. F. Cantiello. “The Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Is a Dual ATP and Chloride Channel.” *The Journal of Biological Chemistry* 269, no. 32 (August 12, 1994): 20584-91.
2. Kelly, Thomas, and James Buxbaum. “Gastrointestinal Manifestations of Cystic Fibrosis.” *Digestive Diseases and Sciences* 60, no. 7 (July 2015): 1903-13. doi:10.1007/s10620-015-3546-7.
3. Pencharz, P. B., and P. R. Durie. “Pathogenesis of Malnutrition in Cystic Fibrosis, and Its Treatment.” *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)* 19, no. 6 (December 2000): 387-94. doi:10.1054/clnu.1999.0079.
4. Turck Dominique, Christian P. Braegger, Carla Colombo, Dimitri Declercq, Alison Morton, Ruzha Pancheva, Eddy Robberecht, et al. “ESPEN-ESPGHAN-ECFS Guidelines on Nutrition Care for Infants, Children, and Adults with Cystic Fibrosis.” *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)* 35, no. 3 (June 2016): 557-77. doi:10.1016/j.clnu.2016.03.004.



LA DIETA CHETOGENICA IN PREPARAZIONE AD INTERVENTO DI CHIRURGIA BARIATRICA

S. Pintus *Dirigente Medico UOC di Chirurgia Bariatrica dell'Azienda Ospedaliera Brotzu, Cagliari*

INTRODUZIONE

La chirurgia bariatrica si sta affermando sempre di più come terapia di scelta nei quadri di grave obesità non risolvibili con la sola terapia dietetica. È rivolta ad individui con IMC > 40 o > di 35 se in presenza di comorbidità quali diabete, ipertensione, OSAS o artropatie peso-correlate. In questi soggetti, la marcata presenza di grasso viscerale rende spesso difficile l'intervento laparoscopico per il ridotto spazio a disposizione. La densità epatica è poi ridotta dalla frequente presenza di una grave steatosi epatica, che rende il fegato oltre che più ingombrante, molto friabile quando toccato dagli strumenti chirurgici. Per tale scopo è ormai invalso l'uso di sottoporre i pazienti nel periodo preoperatorio ad una dieta fortemente ipocalorica al fine di migliorare tali parametri, permettendo di abbreviare i tempi chirurgici e riducendo il rischio operatorio. Tra le diete più utilizzate si sta fortemente affermando la variante chetogenica della classica VLCD, chiamata VLCKD.

ULTIMI DATI IN LETTERATURA CONSOLIDATI

Studi randomizzati hanno evidenziato come una dieta fortemente ipocalorica prima dei più diffusi interventi di chirurgia bariatrica (Roux-en-Y gastric bypass e sleeve gastrectomy) modifica positivamente numerosi parametri quali glicemia, PCR, HDL, VLDL, trigliceridi, insulinemia basale, HOMA Index¹⁻⁶. Tali studi hanno inoltre evidenziato che il miglior controllo glicemico raggiunto con una dieta fortemente ipocalorica riduce la probabilità di complicanze post-intervento nei soggetti diabetici⁷. La riduzione del grasso viscerale e della steatosi epatica migliora gli outcomes chirurgici rendendo più semplici gli interventi. Alcuni studi hanno inoltre evidenziato come esista una correlazione tra la percentuale di perdita di peso e i livelli di chetonuria presenti nel soggetto durante la dieta, con una maggior perdita di peso pari al 2% per ogni mg/dl di aumento della chetonuria⁸. Altri studi hanno evidenziato come il miglioramento della resistenza insulinica valutata come HOMA Index e al HHbA1C migliorano maggiormente in individui sottoposti a VLCKD rispetto a VLCD⁹. Quando sono stati comparati soggetti sottoposti a VLCKD rispetto a VLCD per tre settimane prima di una Sleeve Gastrectomy, al tempo 0 si è avuta una maggior riduzione del lobo epatico sn e del grado di steatosi rilevata ecograficamente. Il tempo di intervento (95 min vs 102 min) ed il liquido di drenaggio post intervento (220 ml vs 335 ml) erano ridotti pur in maniera non significativa. La facilità di accesso era valutata migliore nel gruppo VLCKD così come la manipolabilità del fegato¹⁰.

RAPPORTO TRA HIGHLIGHTS DIETETICO-CLINICO-NUTRIZIONALI DEL TEMA E RICADUTA PRATICA CLINICA

La dieta chetogenica è ancora spesso vista sotto una luce negativa, soprattutto quando la sua applicazione travalica quello che sono le norme per un uso corretto. Spesso è diventata si-

nonimo di dieta iperproteica, di dieta costosa e di difficile applicazione nella pratica clinica, prestandosi a numerose varianti più o meno esoteriche. Se applicata in modo corretto e seguita con un attento follow-up può invece avere un suo posto nel corredo del nutrizionista, particolarmente in diete finalizzate ad obiettivi precisi e di breve periodo. I risultati sul controllo glicemico e sul grasso viscerale sono probabilmente i maggiori vantaggi in vista di una chirurgia particolare come quella bariatrica. Questi aspetti hanno infatti portato la Società Italiana della Chirurgia dell'Obesità (SICOB) a suggerire nelle linee guida pubblicate ad Ottobre 2016 questo tipo di strategia per 15-30 giorni prima di un eventuale intervento.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

La chirurgia bariatrica viene spesso praticata su pazienti fragili, con diverse comorbidità tra cui diabete, ipertensione, NASH, NAFLD e con enormi quantità di grasso viscerale. Qualunque pratica in grado di ridurre i tempi operatori e di ridurre le complicanze peri e post-operatorie deve quindi essere valutata con attenzione. Se a ciò si aggiunge il miglioramento metabolico che si ottiene con queste procedure il loro uso va ulteriormente preso in considerazione. Nella pratica clinica del nostro Centro Bariatrico di Eccellenza dell'AOB Brotzu di Cagliari questo tipo di dieta è stata applicata in oltre 300 casi con ottimi risultati sia in termini di perdita di peso che di riduzione delle comorbidità, con un chiaro apprezzamento dei chirurghi che trovano il loro lavoro decisamente facilitato. Ritengo pertanto utile alla luce dei dati di letteratura e della esperienza personale consigliare ai centri che si occupano di chirurgia bariatrica l'inserimento di questa procedura nel proprio bagaglio terapeutico.

Bibliografia

1. Stephens DJL, Saunders JK, Belsey S et al. Surg Obes Relat Dis 2008; 4: 408-15.
2. Adiranzan Vargas M, Cassinello Fernandez M, Ortega Serrano J. Nutr Hosp 2011; 26: 1227-30.
3. Leonetti F, Campanile FC, Coccia F et al. Obes Surg 2015; 25: 64-71.
4. Hession M, Rolland C, Kulkarni U et al. Obes Rev 2009; 10: 36-50.
5. Feinman RD, Volek JS. Scand Cardiovasc J 2010; 20: 249-57.
6. Lankinen M, Schwab U, Gopalacheryulu PV et al. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2010; 20: 249-57.
7. Kwon S, Thompson R, Dellinger P et al. Ann Surg 2013; 257: 8-14.
8. Faria SL, Faria OP, Almeida Cardeal M et al. Surg Obes relat Dis 2015; 21(2): 230-37.
9. Goday A, Bellido D, Sajoux I, Burguera B et al. Nutrition & Diabetes (2016); 6: 1-7.
10. Giardiello C, Schiano di Cola R, Silvestri E et al. Surg Obes Relat Dis 2015; 21(2): 137-138.

RESTRIZIONI CALORICHE E LONGEVITÀ

L. Arsenio *Responsabile della SSD di Malattie del Ricambio e Diabetologia, Parma*

INTRODUZIONE

La riduzione della mortalità umana e il conseguente allungamento della vita media è un fenomeno che non ha eguali nel mondo biologico perché è avvenuta a partire dal XX secolo e ha coinvolto solamente le ultime quattro delle circa 8000 generazioni di esseri umani. Una durata della vita molto più lunga della media ha sicuramente una componente genetica, ma l'analisi del genoma di 17 (su un totale di 74) anziani con più di 110 anni di età indica fortemente che non esiste alcuna singola variante genica in grado di assicurare ai portatori una longevità fuori dal comune (Gierman, PLoSOne 2014). Un dato evidente, invece, è che lo stile di vita influenza l'invecchiamento: il fumo di sigaretta, l'adiposità, la dieta scorretta, l'eccessivo consumo di alcol e l'inattività fisica, presi insieme, sono associati con circa la metà delle morti premature nelle popolazioni occidentali (Li, BMC Med 2014). Recentemente si è diffuso il concetto che l'invecchiamento sia dovuto al mangiare troppo: la Restrizione Calorica (CR), ipotesi avanzata già nel 1995 da Eaken e Witten (Experimental Gerontology 1995), che hanno ripreso studi degli anni 30 (McCay J Nutrition 1935) favorirebbe la longevità e ostacolerebbe il declino.

ULTIMI DATI IN LETTERATURA CONSOLIDATI

La CR porterebbe ad un preferenziale uptake di glucosio nel grasso bianco, aumenterebbe la risposta immunitaria di tipo 2 e l'espressione di SIRT1; il segnale tipo 2 è necessario per la trasformazione in grasso bruno con perdita di grasso e miglioramento metabolico (Fabbiano, Cell Metab. 2016). Secondo il team di Longo, l'eccessivo consumo di proteine non è soltanto collegato ad un importante aumento della mortalità per cancro, ma le persone di mezza età che si nutrono in abbondanza di carne, latte e formaggio (principali fonti di proteine animali) sono più in generale esposte a morte prematura (+74 per cento in più delle probabilità di morte per varie patologie, fra cui il diabete) (Solon Biet Cell Metabolism, 2014, Levine, Cell Metabolism, 2014). La "criminalizzazione" di latte e latticini è stata smentita da numerosi studi: il consumo regolare attraverso lo yogurt probiotici, determina su 36 donne sane (18 e i 55 anni) maggiore connettività neurale associata all'attività cognitiva: le donne che non hanno consumato yogurt hanno mostrato maggiore attività cerebrale nella regione emotiva e sensoriale, mentre le donne che hanno consumato yogurt senza probiotici hanno mostrato un valore medio tra i due (Tillisch, Gastroenterology 2013); in 38 soggetti sovrappeso a dieta con basso consumo di latticini, l'aumento dei latticini ha significativamente migliorato la memoria di lavoro (Crichton, Appetite 2012); è stata evidenziata una relazione diretta tra il consumo di latte da bambini e la performance fisica dai 65 anni in poi, misurata come velocità della camminata e capacità di equilibrio; in particolare un elevato consumo di latte durante l'infanzia è risultato asso-

ciato ad una maggiore velocità (+5%) e alla riduzione del rischio (del 25%) di perdere l'equilibrio nell'età avanzata (Bimie, Age Ageing 2012).

Un'ipotesi di CR è quella del digiuno intermittente, cioè di alternare giorni in cui si mangia regolarmente a periodi durante i quali si limita notevolmente l'apporto calorico o non si consuma del tutto cibo. Le modalità sono varie: 5 su 2, restrizione calorica di 2 giorni non consecutivi la settimana, 5 giorni di "magra" ogni 3-6 mesi o altre varianti. Se, però, la CR non è stabile e continuativa, ma intermittente, e il cibo è razionato spesso, un animale 'ottimale', cioè uno che ha le migliori possibilità di trasmettere i suoi geni alla progenie, tenderà ad aumentare di peso tra una 'carestia' e l'altra, per cui l'aumento medio di peso di chi fa le diete risulta superiore a quello di coloro che non si sottopongono mai ad una dieta (A. D. Higginson and J. M. McNamara. EMPH 2016). Dopo la perdita di peso da dieta, il microbiota nei topi collabora alla riconquista di peso quando questi tornano ad alimentarsi (Thaiss Nature. 2016). Viceversa, l'arricchimento dell'alimentazione porterebbe al miglioramento del declino: in un modello murino di invecchiamento accelerato e grave declino cognitivo, una combinazione di vitamine, minerali e nutraceutici, come beta-carotene, bioflavonoidi, olio di fegato di merluzzo, semi di lino, aglio ed estratto di tè verde non soltanto mantiene numero e massa delle cellule cerebrali e funzionalità cognitiva, ma previene anche il deterioramento di vista ed odorato (Lemon, Environ Mol Mutagen 2016).

La CR continuativa allungherebbe di per sé la vita di numerose specie, compresi i mammiferi. Questo legame, che sembrava assodato ed era stato verificato sperimentalmente oltre che su fermenti e vermi, anche su topi e ratti, mammiferi però notevolmente distanti nella scala evolutiva dai primati, è stato rimesso in discussione da due studi indipendenti, durati oltre 20 anni, sui macachi, iniziati alla fine degli anni ottanta presso il National Institute on Aging (NIA) di Bethesda (Mattison, Nature 2012), nel Maryland, e il Wisconsin National Primate Research Center (WNPRC) (Colman, Nature 2014) a Madison. La scelta è caduta su questa specie perché raggiunge la maturità sessuale intorno ai 4-5 anni e le statistiche di longevità indicano una mediana di 27 anni. Nello studio del NIA, non solo non è emersa alcuna differenza in termini di longevità tra gli animali del gruppo a dieta stabilmente ristretta (-30% di calorie) e il gruppo controllo a dieta normale, ma anche i principali parametri metabolici (colesterolo, trigliceridi, glicemia) non hanno mostrato variazioni significative e omogenee. Anche nel WNPRC non sono stati rilevati effetti significativi della CR sulla longevità complessiva, ma le proiezioni indicherebbero una maggiore sopravvivenza degli animali a dieta rispetto ai controlli. La contraddizione è solo apparente perché i protocolli erano differenti: nello studio del NIA, le scimmie del gruppo di controllo avevano a disposizione porzioni studiate per evitare l'insorgere di obe-

sità, mentre in quello del WNPRC i controllo potevano nutrirsi a piacimento con eccessi quali-quantitativi. Il saccarosio, per esempio, rappresentava il 28,5% dell'introito calorico nella dieta del WNPRC e solo il 3,9% di quella del NIA, per cui il diabete ha colpito il 40% degli animali di controllo nello studio WNPRC e solo il 12,5% nello studio del NIA.

HIGHLIGHTS DIETETICO-CLINICO-NUTRIZIONALI E PRATICA CLINICA

Nell'uomo l'aspettativa massima di vita è sostanzialmente maggiore rispetto ai primati e i cambi del trascrittoma dei topi indotti dalla CR sono arricchiti da pattern di geni collegati ai segnali insulinici nei primati. Questi dati indicano che l'evoluzione della longevità umana è indipendente dalla CR (Zhao, PLOS ONE 2014). Un'aderenza maggiore alle racco-

mandazioni alimentari permette una migliore longevità (Gopinath, J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2016). L'adesione a corretti schemi nutrizionali protegge, nel lungo periodo, dal declino cognitivo correlato all'età: una maggiore adesione al modello DASH o alla Dieta mediterranea hanno ottenuto punteggi più elevati (Wengreen, Am J Clin Nutr. 2013). L'adesione alla dieta mediterranea si legherebbe in modo diretto alla lunghezza dei telomeri, senza tuttavia un'associazione diretta con un singolo alimento (Crous-Bou, BMJ 2014).

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Numerosi studi hanno rivelato che, nell'ambito di un corretto stile di vita, proprio un'alimentazione equilibrata e adeguata ostacoli il declino, ritardi l'invecchiamento e favorisca una longevità operosa.

IN MARCIA VERSO GLI OBIETTIVI DI SVILUPPO SOSTENIBILE (SDGs) PROPOSTI DALLE NAZIONI UNITE

G. Monacelli *ADI Umbria*

E. Bazzucchi, G. Bomboletti, G. Cicci, G. Monacelli, P. Monacelli, I. Topazio *Centro Studi Nutrizione Umana Gubbio*



ADI ONLUS
Associazione Italiana
di Dietetica e Nutrizione Clinica



SUSTAINABLE DEVELOPMENT GOALS





Città del BEN...ESSERE!!

GUBBIO - XXXII EDIZIONE

"Marcia del BEN...ESSERE 2030!!"

Sabato 9 giugno

Ore 16:00

Biblioteca Sperelliana

Istituzione del premio:

**"Lupo ammansito
del BEN...ESSERE!!"**

a seguire:

"Handmade"

Domenica 10 giugno

Ore 8:30

Chiesa della Vittorina

Taglio del nastro

"Marcia"

In collaborazione con:



INFO: tel. 075 9221045 - www.nutrition.it - www.adiitalia.net - www.inmissioneconnoi.org

Centro Studi Nutrizione Umana

ADI - Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica

®

Figura 1.

Il 25 settembre 2015 l'Assemblea Generale delle Nazioni Unite ha adottato la nuova agenda per lo sviluppo post-2015 **"Transforming Our World: the 2030 Agenda for Sustainable Development"**, composta da **17 Obiettivi di sviluppo sostenibile (SDGs)**, che sostituiscono gli 8 Obiettivi di sviluppo del Millennio (MDGs) lanciati nel 2000.

La comunità internazionale si impegna a raggiungere i 17 SDGs e i relativi 169 target entro il **2030**. Le priorità fissate all'interno del documento adottato sono principalmente legate allo sradicamento della povertà, alla lotta alle disuguaglianze e al cambiamento climatico. Al fine di raggiungere tali Obiettivi, è stata rilanciata una **partnership globale**, che richiede l'ampia partecipazione e il coinvolgimento di numerosi attori di livello internazionale, nazionale e locale: istituzioni, governi, parlamenti, città, aree rurali, aziende, imprese, organizzazioni della società civile, studiosi e scienziati sono invitati a fare ciascuno la propria parte per garantire il successo della missione.

Questa progettualità delle **Nazioni Unite** apre un ampio ed interessante scenario per l'**Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica**, che può "prendere in mano" il terzo Obiettivo e darne una chiave di lettura nutrizionale. È stato quindi rivolto l'invito a tutte le sezioni regionali per individuare progetti che realizzano uno degli obiettivi (con particolare attenzione per quelli nutrizionali). Le iniziative saranno poi analizzate, migliorate, premiate e pubblicizzate: questa "visibilità positiva" dovrebbe corrispondere ad un incremento delle risorse a disposizione dei progetti.

Vengono di seguito riportati i 17 SDGs adottati dall'Assemblea Generale:

1. Sradicare la povertà estrema, ovunque e in tutte le sue forme;
2. Porre fine alla fame, realizzare la sicurezza alimentare e garantire adeguato nutrimento per tutti, promuovere l'agricoltura sostenibile;
3. Garantire salute e benessere per tutti e a tutte le età;
4. Fornire un'educazione di qualità, equa e inclusiva, e opportunità di apprendimento permanente per tutti;
5. Realizzare l'eguaglianza di genere, l'empowerment delle donne e delle ragazze ovunque;
6. Garantire acqua e condizioni igienico-sanitarie (incluso lo smaltimento dei rifiuti) per tutti in vista di un mondo sostenibile;
7. Assicurare l'accesso a sistemi di energia moderni, sostenibili, sicuri e a prezzi accessibili per tutti;
8. Promuovere una crescita economica sostenuta, inclusiva e sostenibile nonché un'occupazione piena e un lavoro dignitoso per tutti;
9. Promuovere un processo d'industrializzazione sostenibile;
10. Ridurre le disuguaglianze all'interno e fra le Nazioni;
11. Rendere le città e tutti gli insediamenti umani inclusivi, sicuri e sostenibili;
12. Promuovere modelli di produzione e consumo sostenibili;
13. Promuovere azioni a tutti i livelli, per combattere il cambiamento climatico, anche con misure urgenti;
14. Garantire la salvaguardia e l'utilizzo sostenibile delle risorse marine, degli oceani e del mare;
15. Proteggere, ripristinare e promuovere gli ecosistemi terrestri e arrestare la perdita di biodiversità;
16. Promuovere società pacifiche e inclusive per lo sviluppo, garantire accesso alla giustizia per tutti e costruire istituzioni efficienti, trasparenti e inclusive a tutti i livelli;
17. Rafforzare e incrementare gli strumenti di implementazione e la partnership globale per lo sviluppo sostenibile.

Le Città del BEN...ESSERE!!, progetto iniziato a Gubbio che nel 2018 ha raggiunto il 32° anno di attività, promuovono la conoscenza, il dibattito e le azioni che favoriscono il raggiungimento degli SDGs.

La prima iniziativa realizzata nel 2018 sarà la "Marcia del BEN...ESSERE 2030!!" (Figura 1), che avrà in seguito cadenza annuale fino alla naturale scadenza degli obiettivi, prevista appunto nel 2030.



Figura 2.

PROGRAMMA

Abbazia di Valliniegno - Gubbio (Figura 2)

Il progetto prende idealmente il via nei luoghi che caratterizzarono alcune fasi della vita del Santo: la sua conversione interiore, il primo Capitolo dei 300 seguaci. L'Abbazia in realtà introduce anche il dibattito sui 17 Obiettivi di Sviluppo Sostenibile proposti dalle Nazioni Unite.

Sabato 9 giugno

ore 16.00 Biblioteca Sperelliana di Gubbio Premio

“Lupo ammansito del BEN...ESSERE!!” (Figura 3)

Il dibattito verterà sui requisiti necessari per assegnare il premio a progetti sinergici con gli SDGs: verrà quindi analizzato in dettaglio il progetto “Mucche in comodato d'uso”, utilizzato in questo caso come test per identificare tali caratteristiche.

Il premio è stato recentemente attribuito al Santo Padre Papa Francesco e consegnato in occasione della Udienda Generale di Roma (Figura 4), per sottolineare il suo impegno nella lotta alla povertà.

Per informazioni e prenotazioni contattare Elisa Bazzucchi 3384465320 (partecipazione gratuita, 60 posti disponibili as-

segnati secondo l'ordine di prenotazione, inviare una mail a elisabazzucchi1991@gmail.com).

A seguire “Handmade” visita nel Centro Storico di Gubbio (Figura 5)

Un momento di relax con visita guidata alle botteghe artigiane specializzate nei prodotti tipici, nella lavorazione della ceramica, del cuoio e del ferro battuto.

Per informazioni e prenotazioni contattare Ilaria Topazio 3291151773 (partecipazione gratuita, 60 posti disponibili assegnati secondo l'ordine di prenotazione, inviare una mail a ilaria.topazio@gmail.com).

Domenica 10 giugno

ore 8.30 Chiesa della Vittorina di Gubbio

“Marcia del BEN...ESSERE 2030!!” (Figura 6)

La Marcia prenderà il via nel luogo dove si narra sia avvenuto l'incontro di San Francesco con il feroce lupo, che, tendendo la zampa al Santo, incarna la speranza di ammansire i “lupi del millennio”.

Questa giornata è dedicata a chi vuole sottolineare l'importanza dei 17 Obiettivi, per promuoverli presso le Istituzioni, la popolazione e tutti i potenziali stakeholders (Figura 7).

Al termine della manifestazione verrà accesa la “Fiamma del BEN...ESSERE!!”, benedetta da Papa Francesco nell'Udienda Generale di Roma (Figura 8), per sottolineare la necessità di:



Figura 3.



Figura 5.



Figura 4.



Figura 6.

1. aggregare soggetti che abbiano la volontà di favorire il raggiungimento degli SDGs;
2. avviare una sensibilizzazione planetaria su queste problematiche;
3. impegnarsi per elaborare strategie operative efficaci.

Per informazioni e prenotazioni contattare Giacomo Bomboletti 3332277437 (la partecipazione gratuita ma i minorenni possono partecipare solo se accompagnati dai genitori, la prenotazione obbligatoria entro il 20 maggio inviando una mail a giacomobomboletti@libero.it).

La marcia avrà cadenza annuale fino al 2030 per sottolineare la scadenza degli obiettivi proposti dalle Nazioni Unite: in quella data avremo un Pianeta senza fame e povertà, con acqua, salute ed istruzione per tutti, senza disparità di genere, educato alla produzione e al consumo consapevole ed altro. Ognuno di noi può partecipare attivamente alla costruzione di questo mondo, come richiesto dalle Nazioni Unite.



Figura 7.



Figura 8.



CELIACHIA E PSORIASI

Un importante aggiornamento su apparato digerente e psoriasi, pubblicato recentemente sulla rivista Archives of Dermatological Research fa il punto sui dati clinici ed epidemiologici attualmente disponibili sulla possibile associazione tra psoriasi e malattia celiaca.

Gli autori ricordano che in soggetti con psoriasi e altre malattie autoimmuni (Lupus eritematoso sistemico LES, Artrite reumatoide e Sindrome di Sjögren) è stata riscontrata la presenza di anticorpi specifici per la celiachia come IGA anti-gliadina, reticolina, glutammina e endomisio della muscolatura liscia. Il livello di questi anticorpi è risultato correlato con la gravità della psoriasi.

Inoltre diversi studi epidemiologici hanno stabilito un collegamento tra le due condizioni. Una percentuale di pazienti psoriasici che varia tra lo 0,2 e il 4,3%, secondo gli studi, può presentarsi con concomitante malattia celiaca. Un ampio studio epidemiologico condotto in Svezia ha dimostrato che i soggetti con malattia celiaca sono ad aumentato rischio di psoriasi sia prima che dopo la diagnosi di intolleranza al glutine.

Tuttavia, ricordano gli autori della review, in altri studi non è risultata un'associazione psoriasi e celiachia, sia a livello clinico che a livello sierologico.

I LEGAMI TRA PSORIASI E MALATTIA CELIACA

Quali possono essere i meccanismi che collegano la malattia celiaca alla psoriasi? Gli autori ne ipotizzano quattro

Legami tra psoriasi e malattia celiaca

Deficit di vitamina D

Risposta immunitaria Th2, oltre che Th1 e cellule Th17 (antigene linfocitario cutaneo CLA)

Background genetico

Aumento della permeabilità intestinale

Il malassorbimento associato alla celiachia può predisporre alla carenza di vitamina D, anche la dieta priva di glutine utilizzata nel trattamento della celiachia è spesso carente di questa vitamina. È noto che il deficit di vitamina D predispone alla psoriasi. L'esposizione alla luce solare e la somministrazione di analoghi della vitamina D topici nelle creme producono effetti benefici nei pazienti psoriasici.

Dal punto di vista immunitario la celiachia è generalmente

associata alla risposta Th2, tuttavia anche le cellule Th1 e Th17, cioè le sottopopolazioni linfocitarie coinvolte nello sviluppo della psoriasi, svolgono un ruolo importante nella patogenesi di questa condizione. Recentemente, Skavland et al. hanno dimostrato che alcuni antigeni del grano possono scatenare una risposta immunitaria nei pazienti psoriasici in modo significativamente più frequente rispetto ai controlli non psoriasici, inducendo espressione dell'antigene dei linfociti cutanei (CLA).

Per quanto riguarda il possibile retroterra genetico comune tra celiachia e psoriasi, alcuni studi hanno identificato loci di suscettibilità genetica in otto geni che regolano la risposta immunitaria innata e adattiva. Infine, un aumento della permeabilità intestinale, che è una caratteristica della malattia celiaca, è stato riscontrato anche in pazienti psoriasici.

I BENEFICI DELLA DIETA SENZA GLUTINE

Un altro aspetto interessante riguarda la dieta senza glutine. Gli autori della review sottolineano che un ampio numero di evidenze suggerisce che i pazienti psoriasici, sia con concomitante malattia celiaca che con intolleranza al glutine asintomatica, possono beneficiare di una dieta priva di glutine. In uno studio su pazienti psoriasici che hanno testato positivamente gli anticorpi anti-gliadina (AGA), una dieta priva di glutine di 3 mesi ha determinato una significativa riduzione della zona interessata della pelle, punteggi PASI e titoli di anticorpi anti-gliadina (AGA). Gli autori fanno notare che il 50% dei pazienti positivi all'AGA non mostrava evidenza endoscopica di celiachia prima dell'attuazione della dieta priva di glutine, il che suggerisce che tale dieta può essere anche benefica in psoriasici con sensibilità al glutine asintomatica. Anche in un altro studio, l'implementazione di una dieta priva di glutine ha comportato una diminuzione dell'espressione di transglutaminasi nei pazienti AGA-positivi con psoriasi. Infine, alcuni casi riportati hanno documentato la completa risoluzione delle lesioni cutanee dopo la somministrazione di una dieta priva di glutine a psoriasici con evidenze sierologiche di intolleranza al glutine.

Complessivamente, concludono gli autori, questi risultati suggeriscono che la dieta priva di glutine può produrre effetti benefici nella maggior parte dei pazienti psoriasici che sono risultati positivi agli anticorpi specifici per la celiachia.

CHE COS'È L'ADI

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

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

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

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

COME ASSOCIARSI

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

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

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

QUOTE SOCIALI

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

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

Le quote vanno versate all'Associazione a mezzo di:

- Bonifico Bancario intestato a ADI c/o Deutsche Bank Spa Ag. Roma 2 (Via Cola di Rienzo, 93 - 00192 Roma)
IBAN: IT 22 V 03104 03201 000000821193
- Carta di credito (solo on line sul sito www.adiitalia.net)

RINNOVO QUOTE SOCIALI E VARIAZIONI DI INDIRIZZO

Il rinnovo delle quote sociali deve essere effettuato **entro il 28 Febbraio di ogni anno solare**. Il mancato rinnovo della quota associativa, comporta automaticamente il blocco del proprio account di accesso alle "Aree Riservate".

Viene inoltre sospesa la spedizione della Rivista Italiana di Nutrizione e Metabolismo, nonché l'accesso alla rivista on line Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism.

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

SEGRETERIA DELEGATA



Via Angelo da Orvieto, 36 - 05018 Orvieto (TR)
Tel. 0763 393621 Fax 0763 344880
info@viva-voce.it
www.viva-voce.it

La **Rivista Italiana di Nutrizione e Metabolismo** pubblica editoriali, articoli originali, rassegne su argomenti attinenti la Dietetica, Nutrizione Clinica, l'Educazione Alimentare e quanto possa essere di interesse per gli associati. Speciali rubriche sono inoltre dedicate alle attività svolte in campo associativo, congressuale, sociale, culturale, di informazione e di politica sanitaria inerenti l'area della Dietologia e Nutrizione Clinica. Tutti i lavori inviati, compresa l'iconografia, dovranno avere carattere di originalità e non essere stati precedentemente pubblicati. Si intende in ogni caso che gli Autori sono gli unici responsabili dell'originalità del loro articolo.

EDITORIALI

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

LAVORI ORIGINALI

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

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

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

RASSEGNE

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

CASI CLINICI

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

TABELLE E FIGURE

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

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

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

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

Esempi:

1. Fraser GE, Philips RL, Harris R. Physical fitness and blood pressure in school children. *New Engl J Med* 1983; 67: 405-10.
2. Astrand PO, Rodahe K. Textbook of work physiology. New York: McGraw-Hill 1986: 320.

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

INVIO DEI LAVORI

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

Dott. Mario Parillo

Geriatrica, 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

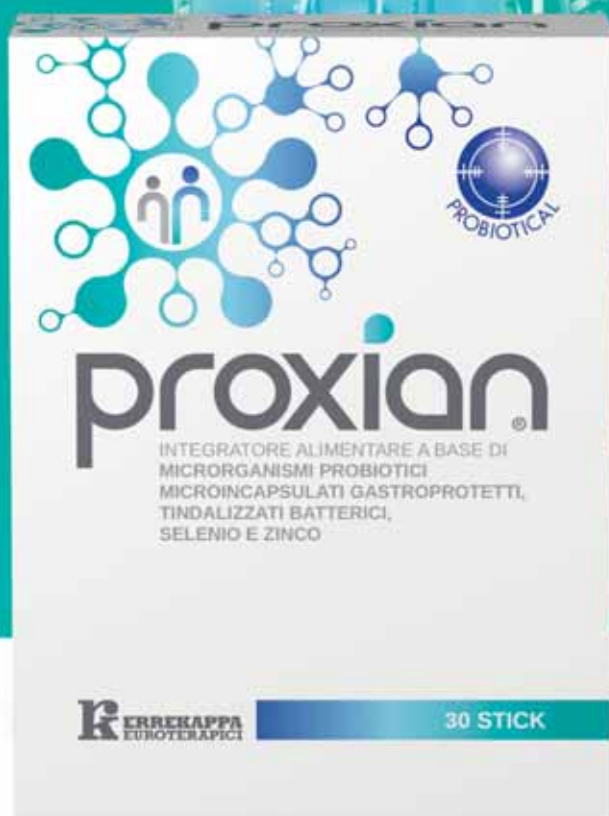
Gli Autori riceveranno una copia gratuita della rivista. Eventuali ulteriori copie ed estratti sono a carico degli stessi. A tale riguardo si prega di contattare la Segreteria Delegata ADI.

INFORMATIVA AI SENSI DELL'ART. 13 DEL D. LEGS. 196/2003

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



LA MACCHINA
PERFETTA,
L'UOMO,
È UN TUTTO.



**A new paradigm
in probiotics**

Azione integrata di specifici microrganismi probiotici microincapsulati per prevenire e contrastare le alterazioni della barriera intestinale nei soggetti adulti ed anziani.

WWW.ERREKAPPA.IT

ERREKAPPA
EUROTERAPICI

Qualità per qualità della vita ●



La nostra competenza è la ricetta del nostro successo: conciliamo un'alimentazione speciale con la gioia e il piacere di vivere.

DrSchär Institute

Per Dr. Schär, promuovere e diffondere le conoscenze scientifiche nel campo dei disturbi legati al glutine è un obiettivo primario.

drschaer-institute.com

Il Dr. Schär Institute collabora in tutto il mondo con esperti del settore e assiste medici generici, nutrizionisti e specialisti in tutte le questioni relative al glutine.