

# Attualità in **A**DIETETICA e **NUTRIZIONE CLINICA**

Numero 2 • Volume 7 • Dicembre 2015

Orientamenti per le moderne dinamiche clinico-assistenziali

**EXPO 2015: un'occasione per riflettere**

**Focus on: Sarcopenia**

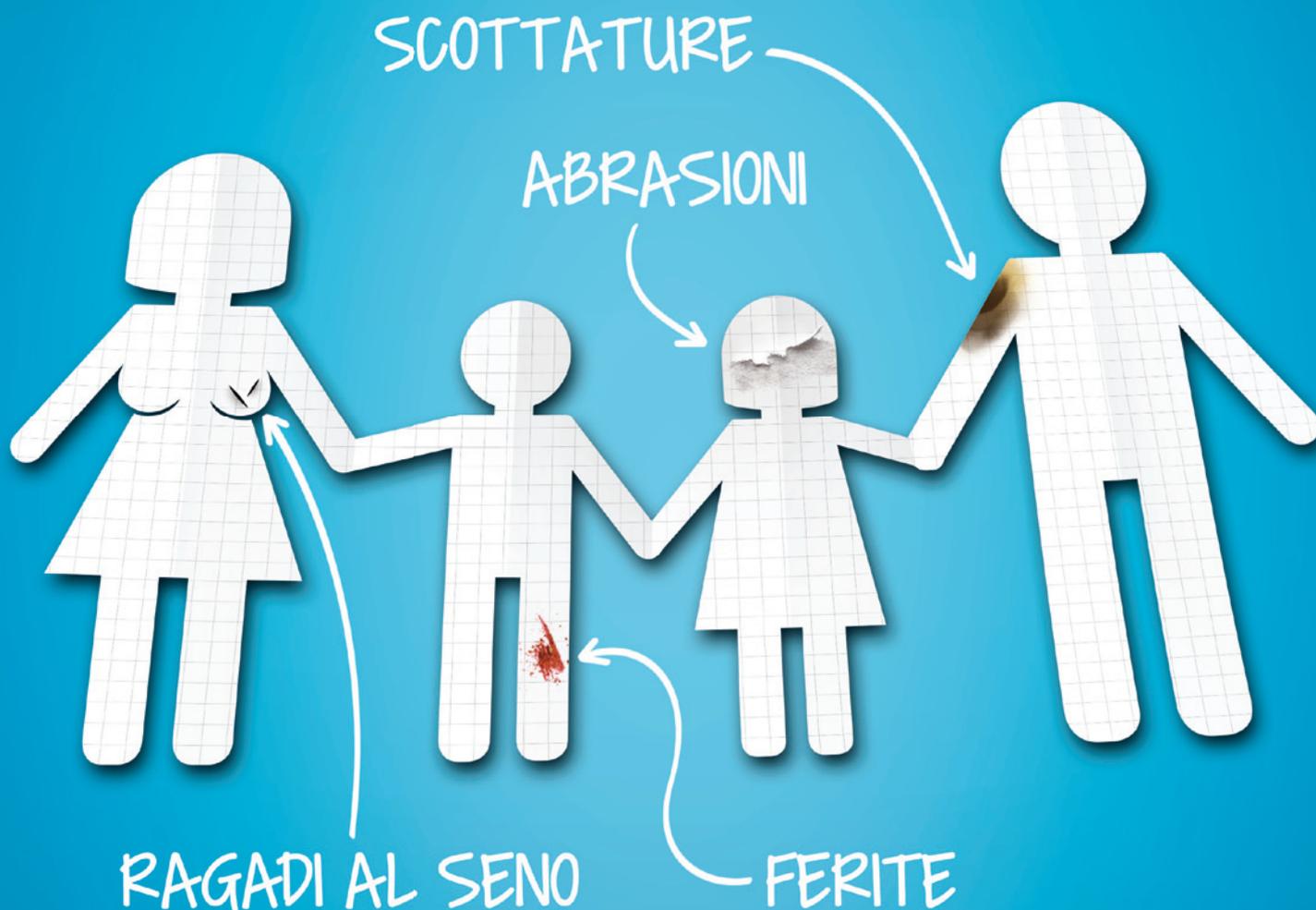
**Dieta chetogenica e chirurgia bariatrica**



**ADI** ONLUS

Associazione Italiana  
di Dietetica e Nutrizione Clinica

**PACINI  
EDITORE  
MEDICINA**



Per le ferite superficiali o profonde  
da oggi c'è un **lieto fine**



Tubo da 15 ml e 40 ml

DISPOSITIVO MEDICO **CE** 0546

[NATHURA.COM](http://NATHURA.COM)

Crema a base d'ingredienti  
attivi naturali e arricchita  
con colostro, per una  
perfetta rigenerazione e  
protezione dei tessuti.  
Tutto questo è **LIETOFIX**



**NATHURA**

LA NOSTRA RICERCA,  
IL TUO STAR BENE.

# ZirComBi

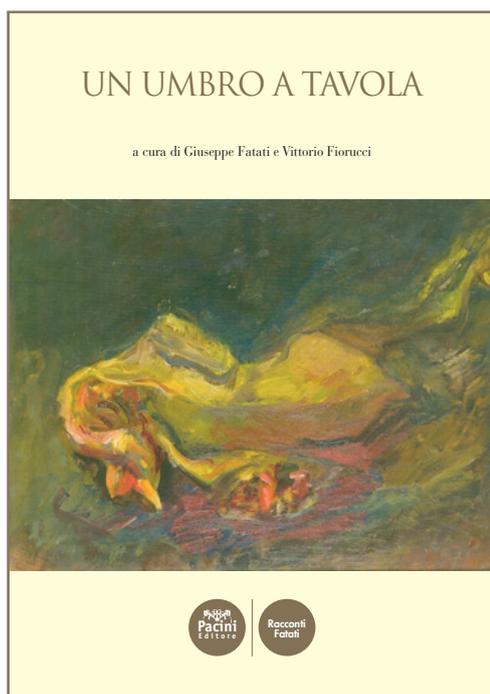
INTEGRATORE ALIMENTARE A BASE DI BIFIDOBACTERIUM LONGUM BB536®,  
LACTOBACILLUS RHAMNOSUS HN001 E VITAMINA B6

## Sinergia



per un nuovo equilibrio

ALFA WASSERMANN



## Un umbro a tavola

A cura di Giuseppe Fatati e Vittorio Fiorucci

Nonostante sia l'unica regione dell'Italia peninsulare a non esser bagnata dal mare, l'Umbria è comunque profondamente mediterranea. La ricchezza erboristica del territorio è stata e resta la base aromatica e gustativa della cucina tradizionale e anche di quella attuale.

Le ricette riportate sanno di convivialità, di sapienza in cucina, di identità ecosostenibile: tutte caratteristiche presenti in quel concetto di mediterraneità che è alla base dell'alimentazione mediterranea.

La raccolta di piatti tipici è arricchita da una piccola selezione di poesie in dialetto che rafforza il senso di appartenenza ed è strettamente legata alle tradizioni alimentari.

Caratteristiche: 2013 • 17x24 cm • 128 pagine • broccura con bandelle

€15,00

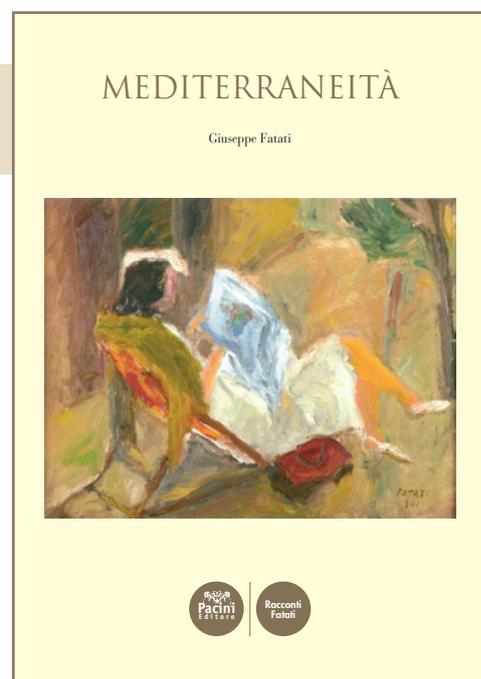
## Mediterraneità Giuseppe Fatati

Il libro di Giuseppe Fatati infonde un senso di piacevolezza e spesso di grande stupore. Il titolo stesso, seppur di nuovo conio, "Mediterraneità", fa intuire fin dalle prime righe che si tratta di un testo ad ampissimo respiro che vuole rappresentare il quadro d'insieme di una serie di consuetudini e abitudini, non solo alimentari, ma di vita vissuta, di convivialità, di frugalità, di gioia di vivere e di sano rapporto con il cibo.

Le notizie storiche corredate da precisissimi riferimenti temporali e di luogo, sono la parte più affascinante che chiarisce il concetto di dieta mediterranea come simbolo e come auspicio di buona salute più che di vero e proprio modello antico di alimentazione.

Caratteristiche: 2012 • 17x24 cm • 112 pagine • broccura con bandelle

€15,00



**Acquistali su [www.pacinimedicina.it](http://www.pacinimedicina.it)**

**PACINI  
EDITORE  
MEDICINA**

Pacini Editore SpA - Via A. Gherardesca 1 • 56121 Ospedaletto Pisa  
Tel 050 31 30 11 • Fax 050 31 30 300 • [www.pacinimedicina.it](http://www.pacinimedicina.it)



*www.dietasdm.it*

*Dieta Proteica  
Medicalizzata  
dal 1998*

**INDICAZIONI**

- *Obesità grave o complicata*
- *Chirurgia bariatrica*
- *Diabete di tipo 2 e sindrome metabolica*
- *Rapido dimagrimento per severe comorbilità*
- *Patologia steatoepatica non alcol correlata (nafla)*
- *Patologie neurologiche*



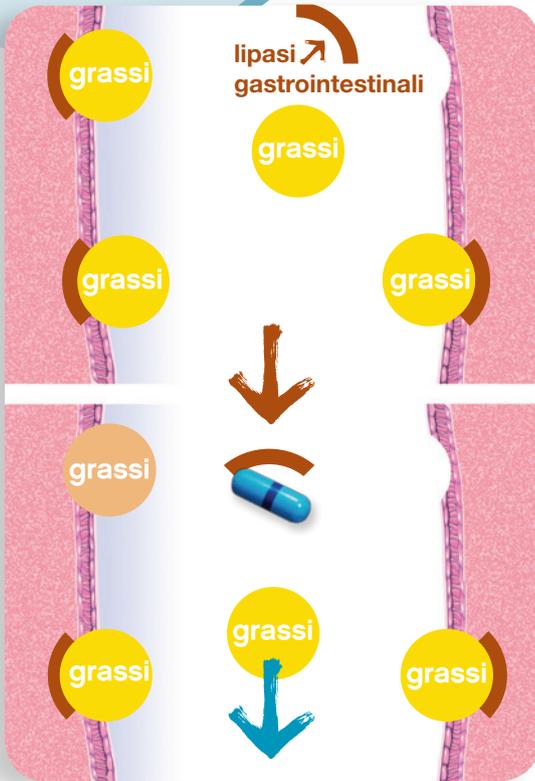
# alli®

Orlistat 60 mg



## ALLI®: MECCANISMO D'AZIONE NON SISTEMICO

Il principio attivo di alli® è orlistat che è un **inibitore potente, specifico e ad azione prolungata delle lipasi gastrointestinali**. Questo farmaco presenta un **meccanismo d'azione non sistemico**.<sup>(1)</sup>



Infatti orlistat esercita la sua attività terapeutica localmente, nel lume dello stomaco e dell'intestino tenue, formando un legame covalente con le lipasi gastriche e pancreatiche. L'enzima inattivato non è pertanto disponibile per idrolizzare i grassi assunti con la dieta.<sup>(1)</sup>

I grassi assunti con gli alimenti entrano nell'apparato digerente.

Le lipasi gastriche e pancreatiche idrolizzano i grassi ingeriti, permettendone così l'assorbimento.<sup>(1,2)</sup>

**alli® si lega alle lipasi e le inattiva, impedendo l'assorbimento di circa il 25% dei grassi ingeriti.**<sup>(1-3)</sup>

**I lipidi non assorbiti vengono eliminati dall'organismo, in maniera naturale, con le feci.**<sup>(1,2)</sup>

alli® viene assorbito in una percentuale inferiore al 2% e non si evidenzia accumulo a seguito di somministrazione a lungo termine.<sup>(3)</sup>

Per ogni **2 kg** persi con la sola dieta, alli® consente la perdita di **1 kg** in più.<sup>(1,4)</sup>



1 kg 2 kg 3 kg

**Orlistat 60 mg tre volte al giorno blocca l'assorbimento del 25% dei grassi ingeriti<sup>(1)</sup>**

- ★ alli® è indicato per la perdita di peso in adulti sovrappeso (indice di massa corporea, BMI,  $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup>).<sup>(1)</sup>
- ★ alli® va associato a una dieta moderatamente ipocalorica e a ridotto contenuto di grassi.<sup>(1)</sup>
- ★ Se un pasto viene saltato o se non contiene grassi, la dose di orlistat deve essere omessa.<sup>(1)</sup>
- ★ I pazienti che intendono assumere alli® dovrebbero praticare un regolare esercizio fisico, da associare alla terapia o da iniziare prima di intraprenderla.<sup>(1)</sup>

### Principali controindicazioni<sup>(1)</sup>

Tattamento concomitante con ciclosporina - Tattamento concomitante con warfarin o altri anticoagulanti orali - Colestasi - Gravidanza e allattamento

### Principali avvertenze e precauzioni di impiego<sup>(1)</sup>

Sintomi gastrointestinali: i pazienti devono essere invitati ad aderire alle raccomandazioni dietetiche ricevute. La possibilità che insorgano sintomi gastrointestinali può aumentare se orlistat viene assunto con un singolo pasto o con una dieta ricchi di grassi. I pazienti che assumono un farmaco per il diabete e i pazienti affetti da nefropatia devono consultare il medico prima di iniziare il trattamento con alli®.

### Più comuni effetti indesiderati<sup>(1)</sup>

Le reazioni avverse ad orlistat sono prevalentemente a carico dell'apparato gastrointestinale e sono correlate all'effetto farmacologico del medicinale sull'inibizione dell'assorbimento dei grassi ingeriti.

- Classificazione ai fini della fornitura: medicinale non soggetto a prescrizione medica
- Classe di rimborsabilità: C
- Quantità contenuta nella confezione: 84 capsule rigide

Si sottolinea l'importanza di segnalare tutte le sospette reazioni avverse ad un medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sito web dell'AIFA: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>

FONTE: 1. alli 60 mg. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. 2. Zhi J. et al. Clin Pharmacol Ther 1994; 56: 82-85. 3. Anderson J.W. Expert Opin Pharmacother 2007; 8(11): 1733-1742. 4. alli. Foglietto illustrativo.



**Direttore Scientifico**  
Giuseppe Picicelli  
**Direttore Responsabile**  
Eugenio Del Toma  
**Direttore Editoriale**  
Maria Antonia Fusco  
**Comitato di Redazione**  
Maria Luisa Amerio, Franco Leonardi, Paola Nanni, Lina Oteri,  
Luciano Tramontano  
**Addetto Stampa**  
Roberta Gigliotti  
**Segretaria di Redazione**  
Anna Laura Badolato

**Direttivo Fondazione ADI**  
**Presidente**

Giuseppe Fatati  
**Past-President**  
Fusco Maria Antonia  
**Consiglieri**  
Amerio Maria Luisa, Morabito Santo, Spreghini Maria Rita,  
Vincenzi Massimo  
**Coordinatore Scientifico**  
Enrico Bertoli

**Direttivo ADI**  
**Presidente**

Caretto Antonio  
**Past-President**  
Lucchin Lucio  
**Segretario Generale**  
Caregaro Negrin Lorenza  
**Vice-segretario**  
Paolini Barbara  
**Tesoriere**  
Sabbatini Anna Rita  
**Consiglieri**  
Buccianti Marco, Macca Claudio, Malfi Giuseppe,  
Mininni Mariangela, Tubili Claudio

**Presidenti Regionali ADI**

Aloisi Romana, Calabria  
Bagnato Carmela, Basilicata  
Cecchi Nicola, Campania  
Lagattola Valeria, Puglia  
Macca Claudio, Lombardia  
Maghetti Annalisa, Emilia Romagna  
Malfi Giuseppe, Piemonte e Valle D'Aosta  
Malvaldi Fabrizio, Toscana  
Meneghel Gina, Veneto  
Monacelli Guido, Umbria  
Paciotti Vincenzo, Abruzzo  
Pedrolli Carlo, Trentino  
Petrelli Massimiliano, Marche  
Pintus Stefano, Sardegna  
Situlin Roberta, Friuli Venezia Giulia  
Sukkar S. Giuseppe, Liguria  
Tagliaferri Marco, Molise  
Tubili Claudio, Lazio  
Vinci Giuseppe, Sicilia

Autorizzazione tribunale di Pisa n. 4/09 del 19-03-2009

© Copyright by Pacini Editore Srl - Pisa

Edizione: Pacini Editore Srl • Via Gherardesca 1 • 56121 Pisa

Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300

info@pacineditore.it • www.pacinieditore.it

Stampa: Industrie Grafiche Pacini • Pisa

**EDITORIALE**

G. Fatati, G. Picicelli ..... 29

**DOCUMENTO ADI EXPO**

**EXPO 2015: un'occasione per riflettere**

L. Lucchin ..... 30

**FOCUS ON: SARCOPENIA**

**La sarcopenia**

A. Pezzana, P.C. Durelli ..... 34

**Sarcopenia e infiammazione**

M.L. Amerio, D. Terracina, M.A. Fusco ..... 41

**Presbifagia, sarcopenia e disfagia sarcopenica**

S. Riso, A. Chiarotto, N. Milanese ..... 47

**Post stroke e rischio sarcopenia**

R. Aquilani, M. Verri, M. Dossena, F. Boschi ..... 52

**ARTICOLI DI AGGIORNAMENTO**

**Dieta chetogenica e chirurgia bariatrica**

A. Pezzana, L. Amerio, G. Fatati, M. Zanardi ..... 56

**Il ruolo nutrizionale del calcio**

M. Buccianti, C. Baldo, E. D'Ignazio, A.R. Sabbatini, F. Valoriani ..... 59

**Indice glicemico e carico glicemico: lo stato dell'arte nella prevenzione di obesità e diabete in età adulta**

A.E. Pontiroli, A. Veronelli ..... 66

**APPROFONDIMENTI E NOTIZIE**

**Dieta chetogenica e chirurgia bariatrica: un protocollo multicentrico italiano**

C. Macca, G. Rovera, M.L. Petroni, F. Muratori ..... 70

**Approccio non farmacologico al trattamento del sovrappeso e dell'obesità: un aggiornamento**

G. Fatati ..... 75

**Screening e monitoraggio dello stato nutrizionale di pazienti disfagici anziani, al fine di ottimizzare l'intervento nutrizionale e l'utilizzo di prodotti dietetici a fini medici speciali, appositamente dedicati, sul territorio dell'ASL T04**

E. Mazzetto, L. Gavassa ..... 79

**I probiotici tra evidenze empiriche del passato e prospettive scientifiche del futuro**

D. Sgambato, M. Iadevaia ..... 84

**SEZIONE DI AUTOVALUTAZIONE**

Risposte ai precedenti questionari, 2015, vol. 7, n. 1 ..... 88



**ADI** ONLUS  
Associazione Italiana  
di Dietetica e Nutrizione Clinica

Marketing Dpt Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli • Medical Project - Marketing Director  
Tel. 050 3130255 • atognelli@pacineditore.it • Twitter: @andreatognelli

Fabio Poponcini • Sales Manager

Tel. 050 3130218 • fpoponcini@pacineditore.it

Manuela Mori • Customer Relationship Manager

Tel. 050 3130217 • mmori@pacineditore.it

Ufficio Editoriale

Lucia Castelli • Tel. 050 3130224 • lcastelli@pacineditore.it

**PACINI  
EDITORE  
MEDICINA**

## NORME REDAZIONALI

*Attualità in Dietetica e Nutrizione Clinica - Orientamenti per le moderne dinamiche clinico-assistenziali* è un periodico semestrale dell'Associazione Italiana Dietetica e Nutrizione Clinica (ADN).

L'obiettivo degli articoli consiste nel fornire ai Medici di Medicina Generale contenuti di effettiva utilità professionale per la corretta gestione delle casistiche nelle quali si richiedono interventi dietetico-nutrizionali e di integrazione alimentare combinate ad altre strategie di trattamento.

Gli articoli dovranno essere accompagnati da una dichiarazione firmata dal primo Autore, nella quale si attesti che i contributi sono inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra rivista e il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca. Gli Autori sono gli unici responsabili delle affermazioni contenute nell'articolo e sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per la riproduzione delle immagini. La Redazione accoglie solo i testi conformi alle norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche. La loro accettazione è subordinata alla revisione critica di esperti, all'esecuzione di eventuali modifiche richieste e al parere conclusivo del Direttore.

Il Direttore del Giornale si riserva inoltre il diritto di richiedere agli Autori la documentazione dei casi e dei protocolli di ricerca, qualora lo ritenga opportuno. Nel caso di provenienza da un Dipartimento Universitario o da un Ospedale il testo dovrà essere controfirmato dal responsabile del Reparto (U.O.O., Clinica Universitaria ...).

**Conflitto di interessi:** nella lettera di accompagnamento dell'articolo, gli Autori devono dichiarare se hanno ricevuto finanziamenti o se hanno in atto contratti o altre forme di finanziamento, personali o istituzionali, con Enti Pubblici o Privati, anche se i loro prodotti non sono citati nel testo. Questa dichiarazione verrà trattata dal Direttore come una informazione riservata e non verrà inoltrata ai revisori. I lavori accettati verranno pubblicati con l'accompagnamento di una dichiarazione ad hoc, allo scopo di rendere nota la fonte e la natura del finanziamento.

### Norme generali

#### Testo

In lingua italiana (circa 18.000 caratteri spazi inclusi), con numerazione delle pagine a partire dalla prima e corredato di:

- titolo del lavoro
- parole chiave
- nomi degli Autori e l'Istituto o Ente di appartenenza
- il nome, l'indirizzo, il recapito telefonico e l'indirizzo e-mail dell'Autore cui sono destinate la corrispondenza e le bozze
- titolo e didascalie delle tabelle e delle figure (circa 3/4)
- bibliografia (circa 10 voci)
- breve curriculum professionale Autore/i (circa 200 caratteri spazi inclusi)
- questionario di autovalutazione (4/5 domande con relative 4 risposte multiple; si prega gli Autori di indicare la risposta corretta da pubblicare nel fascicolo successivo a quello di pubblicazione dell'articolo).

Le bozze dei lavori saranno inviate per la correzione al primo degli Autori salvo diverse istruzioni. Gli Autori si impegnano a restituire le bozze corrette entro e non oltre 3 giorni dal ricevimento; in difetto i lavori saranno pubblicati dopo revisione fatta dalla Redazione che però declina ogni responsabilità per eventuali inesattezze sia del dattiloscritto che delle indicazioni relative a figure e tabelle.

#### Tabelle

Devono essere contenute nel numero (evitando di presentare lo stesso dato in più forme) e devono essere un elenco di punti nel quale si riassumono gli elementi essenziali da ricordare e trasferire nella pratica professionale.

Dattiloscritte una per pagina e numerate progressivamente con numerazione romana, devono essere citate nel testo.

#### Bibliografia

Va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri arabi ed elencate al termine del manoscritto nell'ordine in cui sono state citate. Devono essere riportati i primi 3 Autori, eventualmente seguiti da et al. Le riviste devono essere citate secondo le abbreviazioni riportate su Index Medicus.

Esempi di corretta citazione bibliografica per:

#### Articoli e riviste:

Bianchi M, Laurà G, Recalcati D. *Il trattamento chirurgico delle rigidità acquisite del ginocchio*. Minerva Ortopedica 1985;36:431-8.

#### Libri:

Tajana GF. *Il condrone*. Milano: Edizioni Mediamix 1991.

#### Capitoli di libri o atti di Congressi:

Krmpotic-Nemanic J, Kostovis I, Rudan P. *Aging changes of the form and infrastructure of the external nose and its importance in rhinoplasty*. In: Conly J, Dickinson JT, editors. *Plastic and Reconstructive Surgery of the Face and Neck*. New York: Grune and Stratton 1972, p. 84-102.

Ringraziamenti, indicazioni di grant o borse di studio, vanno citati al termine della bibliografia.

Le note, contraddistinte da asterischi o simboli equivalenti, compariranno nel testo a piè di pagina.

Termini matematici, formule, abbreviazioni, unità e misure devono conformarsi agli standard riportati in Science 1954;120:1078.

I farmaci vanno indicati col nome chimico. Solo se inevitabile potranno essere citati col nome commerciale (scrivendo in maiuscolo la lettera iniziale del prodotto).

### Gli Autori sono invitati a inviare i manoscritti secondo le seguenti norme

**Modalità di invio:** CD-ROM o DVD; è anche possibile utilizzare pen-drive USB o dischi esterni USB-Firewire (Pacini Editore S.p.A., Lucia Castelli, Ufficio Editoriale, via Gherardesca 1, 56121 Pisa); posta elettronica (lcastelli@pacinieditore.it); FTP (concordare con il personale Pacini le modalità).

**Testo:** software: preferibilmente Microsoft Word, salvando i file in formato .RTF. Possono essere utilizzati anche altri programmi, anche open source, avendo accortezza di salvare sempre i file in formato .RTF; non utilizzare in nessun caso programmi di impaginazione grafica quali Publisher, Pagemaker, Quark X-press, Indesign; non formattare il testo in alcun modo (evitare stili, bordi, ombreggiature ...); utilizzare solo gli stili di carattere come corsivo, grassetto, sottolineato; non inviare il testo in formato .PDF; nome del/i file: il testo e le singole tabelle devono essere salvati in file separati.

**Illustrazioni:** inviare le immagini in file separati dal testo e dalle tabelle; software e formato: inviare immagini preferibilmente in formato TIFF o EPS, con risoluzione minima di 300 dpi e formato di 100 x 150 mm; altri formati possibili: JPEG, PDF; evitare nei limiti del possibile .PPT (file di Powerpoint) e .DOC (immagini inseriti in file di .DOC); nome del/i file: inserire un'estensione che identifichi il formato del file (esempio: .tif; .eps).

### Abbonamenti

*Attualità in Dietetica e Nutrizione Clinica* è un periodico semestrale. I prezzi degli abbonamenti annuali sono i seguenti:

Italia € 20,00; estero € 25,00.

Le richieste di abbonamento ed ogni altra corrispondenza relativa agli abbonamenti vanno indirizzate a: *Attualità in Dietetica e Nutrizione Clinica*, Pacini Editore S.p.A., via Gherardesca 1, 56121 Pisa - Tel. 050 313011 - Fax 050 3130300 - E-mail: info@pacinieditore.it - <http://www.pacinimedica.it>

I dati relativi agli abbonati sono trattati nel rispetto delle disposizioni contenute nel D.Lgs. del 30 giugno 2003 n. 196 a mezzo di elaboratori elettronici ad opera di soggetti appositamente incaricati. I dati sono utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi dell'articolo 7 del D.Lgs. 196/2003, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare o cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo al Titolare del Trattamento: Pacini Editore S.p.A., via A. Gherardesca 1, 56121 Pisa.

Rivista stampata su carta TCF (Total Chlorine Free) e verniciata idro.

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.

Fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun fa L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni. sciolto di periodo dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, comma 4, della legge 22 aprile 1941 n. 633 ovvero dall'accordo stipulato tra SIAE, AIE, SNS e CNA, CONFARTIGIANATO, CASA, CLAAI, CONFCOMMERCIO, CONFESERCENTI il 18 dicembre 2000. Le riproduzioni per uso differente da quello personale sopracitato potranno avvenire solo a seguito di specifica autorizzazione rilasciata dagli aventi diritto.

Questo numero della rivista è ricco di contributi e si occupa di temi molto attuali analizzati da vari punti di osservazione quali la dieta chetogenica, la chirurgia bariatrica e la sarcopenia. Di particolare rilievo il focus sulla sarcopenia per l'entità del problema.

La perdita di massa muscolare è un evento comune a tutte le persone, anche in buona salute, dalla terza decade di vita: la massa muscolare si riduce gradualmente a partire dai 25-30 anni di vita, con un trend di riduzione dai 40 ai 70 anni pari a circa l'8% di massa magra ogni 10 anni. Vi può essere un'accelerazione del fenomeno, con modalità molto variabili in base alle condizioni generali dell'individuo, allo stato nutrizionale e all'eventuale fragilità clinica.

Marco Buccianti invece ha approfondito il ruolo nutrizionale del calcio che, anche alla luce dell'aumentata aspettativa di vita, assume, per le persone anziane, un ruolo fondamentale per i problemi, specie osteoporotici, molto frequenti nei soggetti di questa età. Giuseppe Fatati descrive una tipologia di intervento non farmacologico nel sovrappeso e nell'obesità. Sempre di un aspetto legato all'obesità parla Antonio Pontiroli, ma anche del diabete nell'età adulta e cioè del corretto uso del carico glicemico e dell'indice glicemico. Infine un focus sui probiotici, dalle evidenze empiriche del passato alle evidenze scientifiche del futuro.

Inoltre, Lucio Lucchin, vero artefice del manifesto EXPO sulla nutrizione, ci guida in un percorso ideale che è stato anche il filo conduttore del messaggio che EXPO 2015 ha inteso dare all'intero pianeta. "Nutrire il Pianeta, Energia per la Vita" è stato il Tema al centro della manifestazione, il rationale che avrebbe dovuto guidare tutti gli eventi organizzati sia all'interno sia all'esterno dello sito espositivo.

Expo Milano 2015 doveva essere l'occasione per riflettere e confrontarsi sui diversi tentativi di trovare soluzioni alle contraddizioni del nostro mondo: se da una parte c'è ancora chi soffre la fame (circa 870 milioni di persone denutrite nel biennio 2010-2012), dall'altra c'è chi muore per disturbi di salute legati a un'alimentazione scorretta e troppo cibo (circa 2,8 milioni di decessi per malattie legate a obesità o sovrappeso). Inoltre ogni anno, circa 1,3 miliardi di tonnellate di cibo vengono sprecate. Per questo motivo servono scelte politiche consapevoli, stili di vita sostenibili e, anche attraverso l'utilizzo di tecnologie all'avanguardia, sarà possibile trovare un equilibrio tra disponibilità e consumo delle risorse.

Non tutto quanto presentato a EXPO ha rispettato la mission dell'evento. Per tale motivo ci sembra di particolare importanza il "Manifesto delle Criticità in Nutrizione Clinica e Preventiva (2015-2018). Le prime 10 Sfide Italiane" che rappresenta un'analisi oggettiva della situazione attuale, corredata di azioni strategiche fattibili e possibilmente vincolanti. La nostra speranza è che possa fungere da strumento operativo d'indirizzo istituzionale.

Buona lettura!

*Giuseppe Fatati*  
Presidente Fondazione ADI

*Giuseppe Pipicelli*  
Direttore Scientifico

## EXPO 2015: un'occasione per riflettere

**Lucio Lucchin**

*Medical Director  
of the Clinical Nutrition Unit,  
Health District of Bolzano*

**PAROLE CHIAVE**

*Criticità, nutrizione clinica e preventiva,  
qualità dell'alimentazione*

“Nutrire il pianeta, energia per la vita” è lo stimolante slogan di EXPO 2015. Racchiude tanti e variegati aspetti da rendere difficile un orientamento razionale. È come entrare in un grande museo senza chiarezza su ciò che si vuole vedere; dopo le prime sale in cui ci si sofferma quasi su tutto, si esaurisce il bagaglio di attenzione sorvolando il resto. Ogni settore, ogni gruppo d'interesse “tira l'acqua al proprio mulino”: è più importante la sostenibilità o la sicurezza alimentare? La corretta alimentazione o la biodiversità? La cultura legata al cibo o la tecnologia industriale? Il cibo biologico o quello a chilometri zero? La filiera corta o il marchio di qualità? E ancora, che relazione c'è tra sano e naturale? Sano e biologico? Sano e industriale? Sano ed eco-friendly? È allora legittimo ed intuitivo chiedersi se il collegamento tra tutti questi aspetti interconnessi abbia un origine. La risposta è nella finalità del cibo, che è quella di soddisfare il bisogno primario di nutrirci. Che accade al momento dell'ingestione? In primis una valutazione organolettica; se il cibo non ci è gradito non lo ingeriremo più, ma se ci piace, è molto probabile ci si chieda quanto se ne possa mangiare prima che crei qualche problema di salute, e non solo nel breve termine. Per rispondere a quest'altra fondamentale domanda per la conservazione della specie, dobbiamo conoscerne la composizione chimica sia in termini di nutrienti, sia di molecole bioattive, che di eventuali inquinanti e tossici. E questo è proprio il “tallone d'Achille” del sistema: pochi dati, poca attenzione al problema, alcun interesse nell'investire in questa direzione da parte della maggior parte della produzione. Il cittadino/consumatore viene nel frattempo “anestetizzato” nella capacità di ragionamento dal bombardamento del marketing, dalle proposte pseudoscientifiche e dalla ridotta capacità di acquisto conseguente alla crisi in corso. Desideriamo cibo tradizionale di qualità, senza averne chiaro il significato, e non si riflette sul fatto che tra un paio di decenni su questa terra saremo circa 9 miliardi ed a produrlo attualmente non è più del 3% della popolazione mondiale. Come faremo a sfamare tutti? E ancora, che pensiero consegue al sapere che il 75% dei cibi che ci ritroviamo nei piatti di tutto il mondo derivano da sole 10 multinazionali, con trend in diminuzione? E che le più grosse multinazionali stanno allestendo in proprio pool di scienziati e specialisti per orientare l'alimentazione (ultima uscita la dieta proposta dalla Coca Cola. Agosto 2015)? Non interessa a nessuno conoscere i dati scientifici che correlano la salute di ognuno di noi con quella della collettività in cui viviamo? Crediamo realmente che i soli interventi sanitari saranno in grado

**CORRISPONDENZA**

*L. Lucchin  
lucio.lucchin@asbz.it*

di contrastare le problematiche socio sanitarie emergenti; sovrappeso e obesità in testa? Allora quali le tre aree su cui intervenire? Il “core” dovrebbe essere la ricerca del benessere e della salute, che include inevitabilmente la sicurezza alimentare nel breve termine e, come detto, la conoscenza della composizione del cibo per il medio-lungo termine. Con molta ipocrisia poniamo la salute al vertice dei desideri personali, salvo poi assumere atteggiamenti e comportamenti alimentari contrari. Il livello d'importanza successivo dovrebbe essere l'attenzione all'ambiente e alla sostenibilità. Viene dopo perché è poco razionale salvaguardare l'ambiente a fronte del rischio dell'estinzione della specie umana. In questo contesto vanno considerate le problematiche collegate al biologico, agli OGM, alla biodiversità, ai km 0. Infine, lo strato più esterno è costituito dai criteri etico culturali nella salvaguardia della cultura etnica e scelta dei prodotti alimentari. Si pensi ad esempio alle criticità connesse alla grande distribuzione e alle relative offerte promozionali, nonché alla salvaguardia della dieta mediterranea. Questi tre livelli assieme costituiscono la qualità della nostra alimentazione. Promuovendoli in modo disorganico, come sembra avvenire oggi, non si persegue concretamente la qualità. Solo recuperando consapevolezza di una problematica così complessa come quella alimentare globale potremo, paradossalmente, recuperare la giusta identità di esseri umani culturalmente avanzati. Da questa fucina di pensieri conseguono quesiti teoricamente scontati: “l'Italia che ha proposto la tematica EXPO ha chiare le priorità socio sanitarie specifiche su cui intervenire? Sono state coinvolte le Società Scientifiche in modo coordinato su una linea operativa coerente?” A fronte di risposte insoddisfacenti si è fatto strada l'azzardo di cercare di colmare il vuoto. Il documento di partenza è stato “Il Manifesto delle Criticità in Nutrizione Clinica e Preventiva (2015-2018). Le prime 10 Sfide Italiane” ([www.manifestonutrizione.it](http://www.manifestonutrizione.it)). Il suo rationale:

- a. la diffusione epidemica di errati stili di vita, che coinvolge non meno di 17 milioni d'Italiani per una spesa annua tra i 22 e 29 miliardi di euro, rischiando di andare fuori controllo in pochi anni se non si apportano correttivi concreti e tempestivi. Nel mondo, in termini di costi alla collettività, la sola obesità occupa il terzo posto dopo fumo di sigaretta, guerre e terrorismo (Mc Kinsey, Global Institute Analysis, 2014);
- b. l'urgenza di affrontare le problematiche nutrizionali a 360° integrando discipline scientifiche differenti, cittadini e pazienti;
- c. la necessità di condividere le problematiche con la popolazione tramite stime quantitative assolute piuttosto che percentuali;

- d. la crisi che stiamo attraversando, che impone un'allocazione razionale delle risorse sulla base di documentate priorità;
- e. migliorare l'offerta organizzativa pubblica, deficitaria in unità operative dedicate alla Dietetica e Nutrizione Clinica. Si è ben consapevoli che l'Italia è piena di documenti ignorati, ma senza uno scritto su cui confrontarsi non è comunque possibile innescare alcun cambiamento. Gli obiettivi che il Manifesto si prefigge sono:
  - a) attivare un'ampia riflessione di carattere scientifico, che possa portare all'attenzione di un pubblico globale temi che sono centrali per l'intera Comunità Internazionale non solo per la durata di Expo 2015;
  - b) favorire la riflessione dei cittadini italiani, sottoposti ad una eccessiva e costante pressione mediatica su tali argomenti e fonte di crescente confusione ed insicurezza circa i comportamenti da seguire;
  - c) fungere da strumento operativo d'indirizzo istituzionale per un intervallo temporale di almeno quattro anni, necessario per una seria pianificazione degli interventi.

Non vuole essere una linea guida o un decalogo di nobili propositi, ma un'analisi oggettiva corredata di azioni strategiche fattibili e possibilmente vincolanti. La strategia è quella del coinvolgimento esteso di differenti attori. Allo stato attuale: 19 società scientifiche, 12 università, 7 fondazioni e centri di ricerca, 5 associazioni di cittadini e 9 associazioni di pazienti. Solo con un network concretamente interagente è ipotizzabile creare quelle pressioni d'opinione capaci d'innescare interesse politico-istituzionale e azioni di cambiamento. Non bisogna farsi eccessive illusioni considerato il genoma individualistico dell'Italiano. Le prime 10 criticità individuate sono: sovrappeso-obesità (5,4 milioni di adulti obesi, 1 milione di obesi con indicazione bariatrica e 1,4 milioni di obesi normopeso); diabete mellito tipo 2 (3 milioni di obesi, 250.000 giovani tra i 6 e i 14 anni); malnutrizione calorico-proteica (2,9 milioni di pazienti acuti ricoverati di cui 450.000 con malnutrizione iatrogena, 1,9 milioni di anziani, 35.000 pazienti neoplastici morti ogni anno per causa della malnutrizione, 35.000 neonati con peso inferiore a 2,5 kg); sarcopenia (3,95 milioni ultrasessantenni); disturbi della nutrizione e dell'alimentazione (250.000 nella fascia 16-25 anni); nutrizione artificiale domiciliare (19.500 pazienti attesi anno); comportamenti nutrizionali a rischio (1,470 milioni di famiglie in povertà assoluta); tossinfezioni alimentari (360.000 denunce all'anno); carenze nutrizionali (10,8 milioni con carenza di folati, 9,4 milioni con carenza di vit D, 109.000 neonati con carenza di

## LE PRIME 10 SFIDE ITALIANE - RIFLETTIAMOCI SU!!!

CRITICITÀ	PER PREVENIRE
<p><b>SOVRAPPESO + OBESITÀ</b> (aumento del tessuto adiposo)</p> <p><b>INDICE MASSA CORPOREA</b> massa (kg) IMC = altezza<sup>2</sup> (metri)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pesarsi 1 volta/mese. Calcolare il proprio IMC.</li> <li>• Misurare la circonferenza a livello dell'ombelico. Buono se ≤80 cm per donne e ≤94 cm per l'uomo. Se &gt;88 cm per la donna e &gt; 102 cm per l'uomo consultare un medico (maggior rischio cardiovascolare, di diabete e tumori).</li> <li>• Variare il più possibile l'alimentazione nel rispetto della tradizione alimentare italiana del primo dopoguerra (modello mediterraneo).</li> <li>• Non rischiare le diete "FAI DATE" e chiedere consiglio al medico.</li> <li>• Fare almeno 30 min. di camminata a passo veloce o 10.000 passi al giorno di movimento (uso del contapassi).</li> </ul>
<p><b>DIABETE MELLITO TIPO II</b> (carenza di azione dell'insulina)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Controllare l'emoglobina glicata (HbA1c) 1 volta/anno. Se &gt;6% consultare il medico.</li> <li>• Misurare la glicemia 1-2 volte/anno. Se &gt;110 mg/dl consultare il medico.</li> <li>• Controllare il peso corporeo come sopra.</li> <li>• Assumere non più di 40 g die di zuccheri semplici (dolciumi, bibite, succhi frutta, miele). Ridurre i grassi e assumere più cibi integrali.</li> <li>• Fare movimento come sopra.</li> </ul>
<p><b>MALNUTRIZIONE CALORICO-PROTEICA</b> (assunzione deficitaria di calorie e/o proteine)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Da sorvegliare le persone ricoverate, i bambini, gli adulti che soffrono di patologie croniche e le persone anziane.</li> <li>• Verificare se c'è stato calo di peso negli ultimi 3 mesi. Se &gt;5% consultare il medico.</li> <li>• Fare calcolare (da un dietologo, da un dietista, da un biologo nutrizionista, etc.) se calorie e nutrienti assunti spontaneamente coprono i fabbisogni. Se &lt; 75% c'è necessità d'integrazione.</li> </ul>
<p><b>SARCOPENIA</b> (perdita di masse e forza muscolare anche con peso normale)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Effettuare una attività fisica regolare con esercizi di resistenza (p. es., camminare, andare in bicicletta, ballare, nuotare, fare ginnastica aerobica leggera).</li> <li>• Seguire il più possibile un'alimentazione equilibrata con adeguato consumo di proteine (se &gt;65 anni: 1,2 g/kg peso desiderabile/die)</li> <li>• Misurare 1 volta /anno i livelli di vit.D e calcio.</li> </ul>
<p><b>DISTURBI NUTRIZIONE E ALIMENTAZIONE</b> (alterato rapporto con il cibo e l'immagine corporea)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se l'Indice di Massa Corporea (IMC) è inferiore a 18,5 kg/m<sup>2</sup> consultare il medico per escludere un disturbo dell'alimentazione.</li> <li>• Se atleta con IMC&lt;18,5 kg/m<sup>2</sup>, necessità di valutazione di un esperto in disturbi dell'alimentazione.</li> <li>• Se si pensa spesso al cibo, alle calorie o alla propria immagine corporea, consultare un esperto in disturbi dell'alimentazione.</li> <li>• Diffidare di tutti i messaggi che "glorificano" un'eccessiva magrezza.</li> </ul>
<p><b>COMPORTEMENTI E CONDIZIONI SOCIO-ECONOMICHE A RISCHIO DI SCADIMENTO DELLO STATO DI NUTRIZIONE</b></p>	<p><b>DIETA MEDITERRANEA</b> Alimentazione sobria, frugale e conviviale costituita principalmente da olio di oliva, cereali (grano, mais, orzo, farro, avena) vegetali di stagione, legumi, frutta fresca e secca, spezie, pesce (consigliabile 1-2 volte settimana) e modiche quantità di carne (specie se processata), latticini e vino (max 2 bicchieri die).</p>
<p><b>STATI CARENZIALI</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esporsi alla luce solare 20 min. die per 5 gg settimana.</li> <li>• Dosare la vit. D dopo i 60 anni.</li> <li>• Assumere adeguate quantità di cibi ricchi di acido folico (spinaci, broccoli, asparagi, lattuga, arance, legumi, cereali, limoni, kiwi, fragole).</li> <li>• Se si desidera una gravidanza, assumere 1 compressa al giorno di acido folico da 0,4 mg.</li> </ul>
<p><b>NUTRIZIONE ARTIFICIALE DOMICILIARE</b></p> <p>Attesi 19.500 pazienti domiciliari all'anno</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ricorrere precocemente a questa tecnica quando il paziente non è in grado di coprire spontaneamente i fabbisogni nutrizionali. Preferibile l'utilizzo dell'apparato gastro-intestinale (via enterale). Se non percorribile questa via il paziente viene nutrito attraverso il circolo venoso (via parenterale).</li> </ul>
<p><b>TOSSINFEZIONI ALIMENTARI</b></p> <p>360.000 denunce anno di cui oltre la metà per preparazioni casalinghe</p> <p><b>Acquistare, Conservare e Preparare bene conviene</b></p>	<p><b>Prestare attenzione</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• all'acquisto di prodotti senza etichetta e da fornitori non autorizzati;</li> <li>• alla temperatura di conservazione ( 0-4 °C ) per i deperibili, (le indicazioni in etichetta sono d'aiuto );</li> <li>• al consumo di cibo crudo o alla cottura inadeguata;</li> <li>• a non lasciare i cibi cotti a temperatura ambiente. Eventualmente refrigerarli e poi riscaldarli per 10 min.;</li> <li>• alla cattiva igiene nella modalità di preparazione;</li> <li>• al consumo di pasti in luoghi non adibiti alla ristorazione .</li> </ul>
<p><b>DIFFUSIONE INCONGRUA DEGLI INTEGRATORI ALIMENTARI E NECESSITÀ DI AGGIORNAMENTO LEGISLATIVO NELL'AMBITO DELLA NUTRACEUTICA</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recuperare il modello alimentare mediterraneo, in grado di favorire il giusto apporto di nutrienti.</li> <li>• Attenzione ad un utilizzo incongruo perché possono risultare dannosi qualora non consigliati dal medico.</li> <li>• I test d'intolleranza alimentare non sono affidabili, eccetto quello per l'intolleranza al lattosio, fruttosio, sorbitolo e glutine.</li> </ul>

ADI-Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione clinica • Padiglione Italia EXPO 2015 • AIDAP-Associazione Italiana Disturbi dell'Alimentazione e del Peso • ANSISA-Associazione Nazionale Specialisti in Scienza dell'Alimentazione • ARNA- Associazione Ricercatori Nutrizione Alimenti • ASPA- Associazione per la Scienza e le Produzioni Animali) • Centro Studio e Ricerca sull'Obesità Università di Milano • CIHEAM-Centro Internazionale di Studi Agronomici Mediterranei • Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Milano • FEI-Food Education Italy • FEM-CRI-Fondazione Edmund Mach • FUNIBER-Fondazione Universitaria Iberoamericana • INF-Nutrition Foundation of Italy • IOM-Italian Obesity Network • SICOB-Società Italiana Chirurgia dell'Obesità e delle Malattie • SID- Società Italiana di Diabetologia • SIE-Società Italiana di Endocrinologia • SIMI-Società Italiana di Medicina Interna • SINPE-Società Italiana di Nutrizione Artificiale e Metabolismo • SINU-Società Italiana di Nutrizione Umana • SINRPE-Società Italiana di Nutrizione Pediatrica • SINUT-Società Italiana di Nutraceutica • SIO-Società Italiana Obesità • SISA-Società Italiana Scienza dell'Alimentazione • SIS.DCA-Società Italiana per lo Studio dei Disturbi del Comportamento Alimentare • SII- Società Italiana Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica • Università di Bari • Università di Cagliari • Università di Catania • Università di Firenze • Università Cattolica "Sacro Cuore" Piacenza • Università di Napoli "Federico II" • Università di Roma "La Sapienza" • Università di Roma "Tor Vergata" • Università di Padova • L'Infermeria del Diamante Pistoiese • L'Università Politecnica della Marche • L'Università di Trieste

PROJECT MANAGEMENT E SEGRETERIA ORGANIZZATIVA  
VIVAVOCE

ferro) e nutraceutica (18,5 milioni di Italiani con almeno una patologia cronica, di cui 16.000 con necessità d'integrazione nutrizionale). Il Manifesto contiene una miscellanea di proposte sostenibili di intervento dal punto di vista dell'informazione, della comunicazione, dell'educazione, del welfare, della cultura e dell'eco-sostenibilità. Fra quelle d'intervento si sono ritenute più urgenti:

- 1) l'inserimento della nutrizione clinica nei piani formativi del medico;
- 2) risolvere la confusione di ruoli e competenze tra le tante, troppe, figure professionali che offrono prestazioni in ambito nutrizionale;
- 3) migliorare l'insufficiente integrazione ambiente - salute;
- 4) migliorare l'organizzazione strutturale pubblica in nutrizione clinica e preventiva;

- 5) rendere l'educazione alimentare vincolante nei piani formativi scolastici;
- 6) creare una task force di specialisti del settore che contrasti l'emissione di messaggi scorretti e fuorvianti sui media.

La presentazione ufficiale è avvenuta l'8 agosto presso l'auditorium del Padiglione Italia ad EXPO 2015. Il Ministro della Salute Beatrice Lorenzin ha recepito il Manifesto e istituito uno specifico tavolo tecnico coordinato da Lucio Lucchin, i cui lavori hanno avuto inizio il 19 ottobre e avranno presumibilmente una durata di 12 mesi (<http://www.salute.gov.it/portale/news/p32111.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=2207>). A corollario di questa prima fase la creazione di un poster per la popolazione, che può essere richiesto chiamando la segreteria organizzativa ADI.

## La sarcopenia

**Andrea Pezzana,  
Paola Chiara Durelli**

SoSD Dietetica e Nutrizione Clinica,  
Ospedale San Giovanni Bosco  
ASL TO 2 – Torino

### Introduzione

Le numerose definizioni disponibili sulla sarcopenia concordano nel definirla un fenomeno fisiologico, caratterizzato dalla perdita di massa muscolare, che avviene con l'invecchiamento. In base alle fonti utilizzate alcune ne sottolineano l'aspetto isto-fisiologico, evidenziando l'incremento della componente adiposa e connettivale nell'ambito della massa muscolare stessa, mentre altre si focalizzano sulla riduzione della forza muscolare e della conseguente funzione fisica<sup>1-3</sup>.

La perdita di massa muscolare è un evento comune a tutte le persone, anche in buona salute, dalla III decade di vita: la massa muscolare si riduce gradualmente a partire dai 25-30 anni di vita, con un trend di riduzione dai 40 ai 70 anni pari a circa -8% di massa magra ogni 10 anni e successiva accelerazione del fenomeno, con modalità molto variabili in base alle condizioni generali dell'individuo, allo stato nutrizionale, all'eventuale fragilità clinica<sup>4</sup>.

Le modificazioni della composizione corporea descritte sono quindi molto variabili da individuo a individuo. Fisiologicamente si assiste a una riduzione delle sintesi proteiche età dipendente, anche per alterazioni del DNA mitocondriale, con ridotta efficienza delle sintesi, a conferma del ruolo crescente della cosiddetta salute mitocondriale in molte patologie croniche e dell'invecchiamento<sup>5</sup>. Risultano fattori prognosticamente sfavorevoli la presenza di disabilità o di ridotta motilità, una genetica meno favorevole, la concomitante presenza di insulino-resistenza, una situazione di *low-grade chronic inflammation* associata a patologie cronicodegenerative. Non c'è invece concordanza in letteratura sull'influenza delle abitudini alimentari e di differenti regimi dietetici, anche se alcuni studi evidenziano un ruolo sfavorevole di apporti proteici inadeguati sia nell'età di insorgenza della sarcopenia, che negli anni precedenti<sup>6,7</sup>.

### La sarcopenia nell'anziano istituzionalizzato o con ridotta mobilità

L'aumento delle conoscenze disponibili sui processi di invecchiamento ha definito differenti "stili" dell'invecchiamento stesso, da modelli estremamente positivi (*successful aging*) a modalità di senescenza associata a plurimi fenomeni infiammatori, spesso associati alle già citate patologie degenerative (*inflammaging*).

Il bilancio finale, che spesso prevede situazioni intermedie, può essere negativamente influenzato da:

**CORRISPONDENZA**

Andrea Pezzana  
andrea.pezzana@unito.it

- carico antigenico e stimolazione da radicali liberi, con conseguente attivazione immunitaria e danno tissutale;
- attivazione infiammatoria e successivo rilascio di mediatori citochinici;
- risposta infiammatoria sistemica;
- apporti nutrizionali inadeguati dal punto di vista proteico o nell'apporto di micronutrienti protettivi;
- attività motoria ridotta o assente.

Sembrano invece avere un effetto potenzialmente favorevole:

- un'alimentazione equilibrata in proteine e micronutrienti;
- un'attività fisica regolare, compatibilmente con la condizione anagrafica e il livello di allenamento <sup>8</sup>.

Con riferimento a quest'ultimo aspetto, va ricordato che l'inattività, ad esempio in corso di ospedalizzazione, induce una marcata riduzione della massa muscolare anche in individui giovani e sani (con una perdita di circa 500 g di massa muscolare con un'inattività protratta per 28 giorni). In anziani sani 10 giorni di inattività inducono una perdita di muscolo pari a circa 3 volte quella sopra descritta, ma lo stesso risultato è raggiunto in soli 3 giorni di inattività in caso di pazienti anziani ospedalizzati. Questi dati rendono immediatamente evidente la reale emergenza di elevato rischio di accelerazione dei fisiologici meccanismi di perdita di massa muscolare anche in caso di ospedalizzazioni davvero brevi, ponendo all'attenzione della classe sanitaria scenari nei confronti dei quali fino a pochi anni fa sia la sensibilità degli operatori, sia la letteratura scientifica disponibile erano davvero scarsi.

La cachessia va quindi differenziata e non confusa con la sarcopenia. La cachessia può, in alcune condizioni cliniche (patologia oncologica, cardiopatia), essere una delle componenti della sarcopenia stessa, ma nell'anziano molte forme erroneamente definite come cachessia vanno invece inquadrare nel quadro sarcopenico <sup>9-10</sup>.

## Le prospettive terapeutiche

Nell'ambito delle strategie preventive e delle proposte terapeutiche mirate alla prevenzione o al trattamento della sarcopenia si possono ricordare i seguenti approcci:

- la modulazione degli apporti proteici;
- l'utilizzo di specifiche formulazioni amminoacidiche;
- la supplementazione con farmaco-immuno-nutrienti e con altri nutrienti specifici;
- il training per l'esercizio fisico.

Di seguito verranno brevemente descritti i dati disponibili e le strategie maggiormente consigliabili.

### La modulazione degli apporti proteici

Numerosi studi hanno investigato l'adeguatezza degli apporti proteici consigliati da raccomandazioni e linee guida nell'anziano, per definire la possibilità di contrastare la fisiologica sarcopenia con surplus azotati da alimenti ricchi in proteine. Partendo dalla nota riduzione dell'efficienza di sintesi proteica nell'anziano, a volte aggravata da patologie cachettizzanti, già dal 2007 è stata suggerita una revisione dei livelli raccomandati di intake proteici da 0,8 g/kg peso corporeo/die a un range compreso tra 1 e 1,5. Alcuni di questi studi suggerivano anche una scelta orientata a proteine ricche in aminoacidi essenziali, non ulteriormente confermata da studi successivi. Emerge però anche in questi studi molto orientati alla componente nutrizionale la necessità di operare congiuntamente sulla modulazione dietetica e sull'attività fisico-motoria <sup>11-12</sup>.

È anche stato ben evidenziato il ruolo importante del frazionamento degli apporti proteici nella giornata alimentare per ottimizzare il bilancio azotato nel paziente anziano. Infatti la quota proteica assunta in ogni singolo pasto influenza in modo importante la massima sintesi proteica raggiungibile. Pasti scarsi in proteine (ad esempio nel caso di colazioni basate prevalentemente su bevande e alimenti prevalentemente ricchi in zuccheri) non riescono a stimolare adeguatamente le sintesi sopra menzionate, per cui potrebbe essere preferibile una riorganizzazione della giornata alimentare che ottimizzi la componente proteica in tutti e 3 i pasti principali, dividendola in uguali quantità tra prima colazione, pranzo e pasto serale <sup>11</sup>.

### L'utilizzo di specifiche formulazioni amminoacidiche

Partendo dalle premesse fisiopatologiche sulla sarcopenia sono stati proposti supplementi specifici a base di aminoacidi essenziali per ottimizzare il trofismo muscolare e mantenere un ottimale pool plasmatico degli stessi. Già utilizzate con beneficio in altre patologie croniche caratterizzate da severo deficit muscolare (cachessia cardiaca, BPCO severa, malnutrizione nel paziente in area riabilitativa) o a elevato rischio di infezioni <sup>13-15</sup> sono da alcuni anni oggetto di sperimentazioni in ambito geriatrico, con target specifico sui pazienti sarcopenici con riscontro di benefici.

La miscela amminoacidica utilizzata ha dimostrato efficacia nel promuovere il benessere mitocondriale e la riduzione dello stato ossidativo, promuovendo le sintesi proteiche.

Recentemente è stato evidenziato il ruolo dell'approccio metabolico-nutrizionale basato su un cluster di aminoacidi essenziali come strumento per ridurre l'intolleranza all'esercizio a causa di dispnea e affaticamento e per indurre alcuni risultati abitualmente

ottenuti con la sola riabilitazione fisica a livello di struttura e funzione muscolare <sup>16</sup>.

Altri prodotti in commercio utilizzano invece la sinergia tra sieroproteine e aminoacidi essenziali, con specifico arricchimento di leucina, vitamina D e calcio.

I lavori disponibili hanno evidenziato, per questo tipo di formulazione, reali vantaggi per quanto riguarda la digeribilità del supplemento <sup>17</sup>. Inoltre, paragonata alla supplementazione con idrolisati di caseina, la sintesi proteica post-prandiale a livello muscolare è incrementata probabilmente per una combinazione di rapida digestione e favorevole cinetica di assorbimento. Probabilmente anche l'elevata disponibilità di leucina contribuisce all'effetto anabolico complessivo <sup>18</sup>.

### La supplementazione con farmaco-immunonutrienti e con altri nutrienti specifici

Il crescente numero di pazienti che potrebbero beneficiare di trattamenti in grado di ridurre o rallentare la comparsa di sarcopenia ha aumentato l'attenzione sulla sarcopenia stessa, anche nell'ambito di studi disegnati con differenti end-point.

In un protocollo di studio recentemente pubblicato, ad esempio, focalizzato sul ruolo dell'immunonutrizione preoperatoria nel paziente candidato a resezione epatica per carcinoma, è stato inserito un attento monitoraggio della presenza o comparsa di sarcopenia e del ruolo che l'immunonutrizione potrebbe avere nel contrastarla <sup>19</sup>. Le potenzialità dimostrate dall'utilizzo di immuno-nutrienti in altri ambiti della nutrizione clinica verranno studiate anche nell'anziano a rischio di perdita del patrimonio muscolare.

Un altro componente farmaco-dietetico potenzialmente utile nella prevenzione e trattamento della sarcopenia è la creatina, già sperimentata con risultati non definitivi né convincenti. È però possibile che i risultati attesi non siano stati raggiunti per imprecisioni nel timing o nel dosaggio della creatina stessa e secondo alcuni autori vale la pena di proseguire gli studi aggiustando questi parametri critici <sup>20</sup>.

### Il training per l'esercizio fisico

La più recente letteratura sulla sarcopenia concorda sul fatto che l'esercizio fisico deve essere raccomandato in tutti i pazienti sarcopenici. L'*American College of Sports Medicine* ha specificato con precisione come deve essere gestita tale raccomandazione, attraverso l'esecuzione di esercizi di resistenza, almeno 8-10 per seduta, che implicino il lavoro dei maggiori gruppi muscolari, ripetuti almeno due giorni alla settimana in giornate non consecutive <sup>21</sup>.

La *Society for Sarcopenia, Cachexia and Wasting Di-*

*sease* consiglia di affiancare anche attività aerobiche, arrivando a una durata di 20-30 minuti e aumentando la frequenza a 3 volte nella settimana <sup>22</sup>.

La lettura comparata delle indicazioni quindi sembra suggerire comunque attività che determinino una contrazione muscolare di grossi fasci tissutali e porti a un incremento della spesa energetica. L'esercizio di resistenza deve sempre essere comunque presente, ponendosi come quello che può determinare un miglioramento dell'area della sezione muscolare, anche in esperienze con ridotta frequenza di allenamento.

Il programma, descritto come PRT (*progressive resistance training*), mirato appunto all'allenamento contro resistenze crescenti (carichi esterni quali attrezzi e pesi), ha dimostrato elevata efficacia, proponendo attività adattate e personalizzate, migliorando il trofismo e la resistenza. In alcuni lavori sono anche stati descritti ulteriori benefici, a livello di altri apparati (cardiovascolare, respiratorio) o funzioni (sonno, stato cognitivo) <sup>24</sup>.

## Conclusioni

Il dibattito in corso sulla sarcopenia, pur tenendo in dovuta considerazione le implicazioni fisiologiche e gli aspetti inevitabilmente legati al processo di invecchiamento, sta evidenziando l'importanza di strategie dietetiche e comportamentali nel prevenire o attenuare gli effetti più invalidanti.

Emerge il ruolo di miscele aminoacidiche ad hoc, in cui la combinazione di rapido assorbimento e massima biodisponibilità facilitano il rifornimento al muscolo degli aminoacidi più utili a contenere la deplezione e il catabolismo.

L'aumento delle conoscenze su questo ambito deve diventare patrimonio culturale condiviso per tutte le professioni sanitarie; in questo modo associando l'ottimizzazione degli approcci dietetici, le supplementazioni ad hoc e i programmi di attività fisica adattata più idonei ai nostri pazienti potremo modificare positivamente la cura e la riabilitazione del paziente anziano a rischio.

### Bibliografia e sitografia

- <sup>1</sup> Morley JE, Argiles JM, Evans WJ, et al.; Society for Sarcopenia, Cachexia, and Wasting Disease. *Nutritional Recommendations for the Management of sarcopenia*. J Am Med Dir Assoc 2010;11:391-6.
- <sup>2</sup> Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al.; European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis - Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People*. Age Ageing 2010;39:412-3.
- <sup>3</sup> Evans WJ. *What is sarcopenia?* J Gerontol A Biol Sci Med Sci 1995;50(Spec):5-8.

- <sup>4</sup> Hairi NN, Cumming RG, Naganathan V, et al. *Loss of muscle strength, mass (sarcopenia), and quality (specific force) and its relationship with functional limitation and physical disability: the Concord Health and Ageing in Men Project*. J Am Geriatr Soc 2010;58:2055-62.
- <sup>5</sup> Archer SL. *Mitochondrial dynamics--mitochondrial fission and fusion in human diseases*. N Engl J Med 2013;369:2236-51.
- <sup>6</sup> Robinson S, Cooper C, Sayer AA. *Nutrition and sarcopenia: a review of the evidence and implications for preventive strategies*. Journal of Aging Research, vol. 2012, Article ID 510801, 6 pages, 2012. doi:10.1155/2012/510801.
- <sup>7</sup> Sayer AA, Syddall H, Martin H et al. *The developmental origins of sarcopenia*. J Nutr Health Aging 2008;12:427-32.
- <sup>8</sup> Baylis D, Bartlett DB, Patel HP, et al. *Understanding how we age: insights into inflammaging*. Longev Healthspan 2013;2:8.
- <sup>9</sup> English KL, PAddon-Jones D. *Protecting muscle mass and function in older adults during bed rest*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2010; 13: 34-39
- <sup>10</sup> Rolland Y, Abellan van Kan G, Gillette-Guyonnet S, et al. *Cachexia versus sarcopenia*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2011;14:15-21.
- <sup>11</sup> Paddon-Jones D, Rasmussen BB. *Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2009;12:86-90.
- <sup>12</sup> Walker DK, Dickinson JM, et al. *Exercise, amino acids, and aging in the control of human muscle protein synthesis*. Med Sci Sports Exerc 2011;43:2249-58.
- <sup>13</sup> Aquilani R, Zuccarelli GC, Dioguardi FS, et al. *Effects of oral amino acid supplementation on long-term-care-acquired infections in elderly patients*. Archiv Geront Geriatrics 2011;52:e123-8.
- <sup>14</sup> Baldi S, Aquilani R, Pinna GD, et al. *Fat-free mass change after nutritional rehabilitation in weight losing COPD: role of insulin, C-reactive protein and tissue hypoxia*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2010;18:29-39.
- <sup>15</sup> Macchi A, Franzoni I, Buzzetti M, et al. *The role of nutritional supplementation with essential amino acids in patients with chronic heart failure*. Medit J Nutr Metab 2010;3:209-14.
- <sup>16</sup> Aquilani R, D'Antona G, Baiardi P, et al. *Essential amino acids and Exercise tolerance in elderly muscle-depleted subjects with chronic diseases: a rehabilitation without rehabilitation*. Biomed Res Int 2014;2014:341603.
- <sup>17</sup> Dangin M, Boirie Y, Garcia-Rodenas C, et al. *The digestion rate of protein is an independent regulating factor of postprandial protein retention*. Am J Physiol Endocrinol Metab 2001;280:E340-8.
- <sup>18</sup> Pennings B1, Boirie Y, Senden JM, et al. *Whey protein stimulates postprandial muscle protein accretion more effectively than do casein and casein hydrolysate in older men*. Am J Clin Nutr 2011;93:997-1005.
- <sup>19</sup> Ciaccio O, Voron T, Pittau G, T et al. *Interest of preoperative immunonutrition in liver resection for cancer: study protocol of the PROPILS trial, a multicenter randomized controlled phase IV trial*. BMC Cancer 2014;14:980.
- <sup>20</sup> Candow DG. *Sarcopenia: current theories and the potential beneficial effect of creatine application strategies*. Biogerontology 2011;12:273-81.
- <sup>21</sup> American College of sports medicine. *Exercise and the older adult*. <https://www.acsm.org/docs/current-comments/exerciseandtheolderadult.pdf>.
- <sup>22</sup> Bowen TS, Schuler G, Adams V. *Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: molecular pathophysiology and impact of exercise training*. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2015;6:197-207.
- <sup>23</sup> Yarasheski KE. *Managing sarcopenia with progressive resistance exercise training*. J Nutr Health Aging 2002;6:349-56.
- <sup>24</sup> Yu J. *The etiology and exercise implications of sarcopenia in the elderly*. Int J Nursing Sciences 2015;2:199-203.
- <sup>25</sup> Palop Montoro MV, Parraga Montilla JA, et al. *Sarcopenia intervention with progressive resistance training and protein nutritional supplements*. Nutr Hosp. 2015;31:1481-90.

## ALLEGATO

### Valutazione antropometrica dello stato nutrizionale

a cura di Paola Chiara Durelli e Andrea Pezzana

Si stima che la popolazione anziana nei paesi sviluppati rappresenterà il 70% della popolazione totale intorno al 2020. L'antropometria può essere uno strumento di sorveglianza dello stato nutrizionale onde prevenire e individuare tempestivamente l'instaurarsi della malnutrizione nel paziente anziano. I primi tre parametri analizzati (peso, statura e circonferenza vita) sono considerati il livello di base, sempre consigliato, nella valutazione dello stato nutrizionale, onde valutare precocemente la presenza di sarcopenia; l'hand grip è specifico per la sarcopenia, in quanto è volto a valutare l'andamento della forza della mano; la plicometria infine può essere utilizzata come approfondimento dello stato nutrizionale in casi selezionati.

#### 1. Peso

Si assiste a un decremento rilevante del peso intorno alla VII decade. Il peso corporeo viene misurato con l'utilizzo di una bilancia. Se si utilizza una bilancia a bascula, il soggetto sale sul piatto della bilancia in biancheria intima, posizionando i piedi al centro della piattaforma e distribuendo il peso uniformemente sui piedi. Se il soggetto da pesare non è in grado di stare in piedi, si potranno utilizzare bilance "a sedia" o "a letto". In ogni caso la misurazione dovrebbe essere effettuata al mattino e a digiuno o, in alternativa, mantenendo le condizioni di misurazione il più simile possibile tra di loro (ad esempio utilizzando sempre la stessa bilancia, chiedendo al soggetto di togliere le scarpe, la giacca e tutto ciò che possa influire sul peso).

Valori di riferimento per indice di massa corporea (BMI)	
< 18,5	Sottopeso
18,5-24,9	Normopeso
25-29,9	Sovrappeso
30-34,9	Obesità 1° grado
35-39,9	Obesità 2° grado
> 39,9	Obesità 3° grado

#### 2. Statura

Oltre ai 60 anni si assiste a una riduzione della statura intorno a 1-2 cm per decade, dovuta per lo più a cambiamenti dell'anatomia e della funzionalità del rachide.

La statura viene misurata con lo stadiometro, strumento costituito da un'asta verticale, incorporante un metro, al vertice della quale si trova una barra orizzontale, da portare a contatto con il punto più alto del capo. Il soggetto deve essere scalzo (al massimo con le calze) e si posiziona davanti all'asta verticale, in modo che tra i piedi e le gambe si formi un angolo di 60° e il peso sia uniformemente distribuito. Il capo è posizionato nel piano orizzontale di Francoforte (allineamento del punto distale del margine dell'orbita sinistra con il triangolo omolaterale) e le braccia pendono ai lati del corpo con i palmi delle mani rivolti verso le cosce. Le scapole e le natiche del soggetto sono a contatto con lo stadiometro. Quindi l'operatore procede a misurare la statura portando la barra verticale a contatto con il punto più alto del capo. Nei soggetti impossibilitati ad alzarsi o di mantenere la posizione eretta, l'altezza si misura in posizione supina.

#### 3. Circonferenza vita

La circonferenza vita è un indicatore del tessuto adiposo sottocutaneo a livello addominale e si correla con il rischio di malattia e di morte. La misurazione avviene con il soggetto in posizione eretta, a piedi uniti, con le braccia che pendono ai lati del corpo. L'operatore misura la circonferenza massima dell'addome (solitamente al livello dell'ombelico) al termine di una normale espirazione.

Correlazione tra circonferenza vita e rischio di malattie	
Uomini	> 102 cm
Donne	> 88 cm

#### 4. Hand grip

L'hand grip è uno strumento volto a valutare la forza contrattile dei muscoli flessori della mano utilizzato per la valutazione dello stato nutrizionale, per stabilire un indice di rischio di mortalità nei pazienti affetti da patologie acute, come fattore prognostico nel decorso di malattie ad elevato impatto metabolico e come indicatore della forza muscolare generale. L'hand grip è un valido strumento di valutazione di cambiamenti a breve termine dello stato nutrizionale e di screening della malnutrizione: è essere predittivo di disabilità fisica, di aumento del rischio di complicazioni e di mortalità. Una ridotta forza muscolare associata a una ridotta massa muscolare sono marker utili per identificare precocemente nell'anziano uno stato di sarcopenia, consentendo di prevenirne l'evoluzione.

L'operatore spiega al soggetto il funzionamento dello strumento e lo scopo della misurazione. Il soggetto quindi siede rilassato, con la schiena appoggiata allo schienale e la pianta dei piedi poggiata per terra. Il gomito è flesso di 90° e l'avambraccio è mantenuto in posizione neutra. Il soggetto quindi stringe lo strumento con tutta la forza possibile in un'unica volta: in questo modo lo strumento registrerà il picco di forza. Si consiglia di eseguire 3 misurazioni ripetute a distanza di 1 minuto una dall'altra e di registrare il miglior risultato ottenuto. La misurazione può avvenire sul braccio dominante, su quello non dominante o su entrambi (vi è una differenza di circa 10% di forza tra le due braccia): importante è eseguire nel follow-up la misurazione sempre allo stesso modo. Non sono ancora disponibili valori di riferimento in letteratura ampiamente riconosciuti e accettati, quindi è utile considerare il soggetto come controllo di se stesso nel tempo, rivalutandolo periodicamente.

#### Aspetti di rilievo per la standardizzazione della misura della forza di presa della mano

Posizione del corpo e dell'arto superiore
Grado di flessione del gomito
Numero di ripetizioni della misura
Uso del valore massimo o del valore medio delle misure ripetute
Taratura del dinamometro e utilizzo dello stesso strumento ad ogni misurazione
Riproducibilità della misura

#### Valore massimo della forza di presa della mano in 100 giovani adulti

	Maschi	Femmine
Emilato dominante	42,5	27,8
Emilato non dominante	44,1	26,1

#### 5. Plicometria

Le pliche sono formate da un doppio strato di cute e uno strato di tessuto adiposo interposto. Tale misurazione consente una valutazione obiettiva del grasso sottocutaneo e può essere utilizzata come indicatore di adiposità, per il calcolo di aree muscolo-adipose negli arti, come indicatore del rischio di malattia, per la predizione della massa grassa.

Le pliche sono misurate con il plicometro, un calibro a molla che esercita una pressione standard di 10 g/mm<sup>2</sup>. Per procedere alla misurazione è necessario individuare la zona da misurare, sollevare la plica tenendola tra il pollice e l'indice della mano sinistra (per i destrimani) facendo attenzione a che l'asse della plica sia parallelo alle linee di clivaggio della cute, procedere alla misurazione collocando il plicometro 1 centimetro al di sotto delle dita della mano sinistra, procedere alla lettura della misurazione entro circa 4 secondi.

Nel soggetto obeso è difficile sollevare una plica con i lati paralleli, quindi è meglio non procedere alla misurazione.

##### 5.1 Plica sottoscapolare

La plica sottoscapolare è un indicatore del grasso corporeo sotto cutaneo della regione posteriore del tronco. Per misurarla, il soggetto deve essere in posizione eretta, con le braccia lungo i fianchi. A questo punto l'operatore individua la zona da misurare localizzando prima il margine inferiore della scapola e quindi procedendo a sollevare la plica con l'indice e il pollice, in modo che questa abbia un'inclinazione infero-laterale in modo da formare un angolo di 45° con il piano orizzontale. L'operatore procede alla misurazione.

#### Valori di riferimento NHANES I-II per la plica sottoscapolare (mm) - Maschi

Età (anni)	Percentili								
	5	10	15	25	50	75	85	90	95
60-64,9	7,0	8,0	10,0	12,0	17,0	23,0	26,0	29,0	34,0
65,0-69,9	6,0	7,5	8,5	10,5	15,0	21,5	25,0	28,0	32,5
70,0-74,9	6,5	7,0	8,0	10,3	15,0	21,0	25,0	27,5	31,0

Valori di riferimento NHANES I-II per la plica sottoscapolare (mm) - Femmine									
	Percentili								
Età (anni)	5	10	15	25	50	75	85	90	95
60-64,9	7,5	9,0	11,0	14,0	21,5	30,5	35,0	38,0	43,0
65,0-69,9	7,0	8,0	10,0	13,0	20,0	28,0	33,0	36,0	41,0
70,0-74,9	6,5	8,5	10,0	12,0	19,5	27,0	32,0	35,0	38,5

### 5.2 Plica soprailiaca

La plica soprailiaca è un indicatore del grasso sottocutaneo nella regione addominale. Per misurarla, il soggetto deve essere in posizione eretta, con le braccia lungo i fianchi. L'operatore individua la cresta iliaca e quindi solleva la plica appena al di sopra di questa, sulla linea ascellare media. La plica ha un'inclinazione infero-mediale di 45° rispetto al piano orizzontale.

Valori di riferimento NHANES III per la plica soprailiaca (mm) - Maschi									
	Percentili								
Età (anni)	5	10	15	25	50	75	85	90	95
60-69	9,2	10,8	12,9	15,3	21,6	27,4	31,4	33,4	36,2
70-79	6,2	8,7	9,8	12,3	17,7	24,1	27,4	29,9	32,7
> 80	5,9	7,3	8,4	10,0	14,7	19,5	22,3	23,9	27,9

Valori di riferimento NHANES III per la plica soprailiaca (mm) - Femmine									
	Percentili								
Età (anni)	5	10	15	25	50	75	85	90	95
60-69	6,3	8,4	10,2	13,6	21,0	27,8	31,4	34,3	36,7
70-79	5,3	7,4	9,0	11,1	17,9	25,7	29,2	31,7	34,6
> 80	5,3	6,8	7,7	10,1	14,2	20,9	24,2	26,7	29,4

### 5.3 Plica tricipitale

La plica tricipitale è un indicatore dei depositi adiposi sottocutanei della regione posteriore del braccio e viene spesso misurata per il suo valore prognostico nella malnutrizione per difetto. Per misurarla, il soggetto è in posizione eretta con il gomito piegato a 90° e l'operatore è posto posteriormente. Quest'ultimo individua il punto mediano del braccio, quindi, dopo aver chiesto al soggetto di riportare il braccio a lato del corpo, procede alla misurazione.

Valori di riferimento NHANES I-II per la plica tricipitale (mm) - Maschi									
	Percentili								
Età (anni)	5	10	15	25	50	75	85	90	95
60-64,9	5,0	6,0	7,0	8,0	11,5	15,5	18,5	20,5	24,0
65,0-69,9	4,5	5,0	6,5	8,0	11,0	15,0	18,0	20,0	23,5
70,0-74,9	4,5	6,0	6,5	8,0	11,0	15,0	17,0	19,0	23,0

Valori di riferimento NHANES I-II per la plica tricipitale (mm) - Femmine									
	Percentili								
Età (anni)	5	10	15	25	50	75	85	90	95
60-64,9	12,5	16,0	17,5	20,5	26,0	32,0	35,5	38,0	42,5
65,0-69,9	12,0	14,5	16,0	19,0	25,0	30,0	33,5	36,0	40,0
70,0-74,9	11,0	13,5	15,5	18,0	24,0	29,5	32,0	35,0	38,5

**Maria Luisa Amerio<sup>1</sup>,  
Debora Terracina<sup>1</sup>,  
Maria Antonia Fusco<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Struttura di Dietetica e Nutrizione Clinica,  
Ospedale Cardinal Massaia, Asti ASL AT

<sup>2</sup> Primario Emerito di Dietetica e Nutrizione  
Clinica, Ospedale San Camillo, Roma

## Sarcopenia e infiammazione

La parola “sarcopenia” deriva dal greco ‘sarx’ (carne) e ‘Penia’ (perdita). Questo termine è stato proposto per la prima volta da Rosenberg nel 1988 e in origine indicava la sola perdita di massa muscolare causata dall’invecchiamento <sup>1</sup>.

È una condizione debilitante comune negli anziani e si traduce in una maggiore fragilità e disabilità <sup>2</sup> e in una maggior mortalità <sup>3</sup>.

Gli anziani affetti da sarcopenia sono in graduale aumento in tutto il mondo e i grandi studi di popolazione indicano che la percentuale di soggetti sarcopenici tra i 60-70 anni è del 20%, mentre dopo i 70 anni risulta essere del 50% <sup>4</sup>.

La sarcopenia oltre a essere, nell’invecchiamento, il principale fattore di rischio di disabilità <sup>5</sup> rappresenta un importante problema di salute pubblica <sup>6</sup>. È noto che dopo i 50 anni si perde annualmente l’1-2% della massa muscolare; il declino della forza muscolare è ancora più elevato, essendo pari, tra i 50-60 anni, a circa l’1,5%, percentuale che tende a raddoppiare negli anni successivi <sup>7</sup>.

Nel 2010, il Gruppo di Lavoro Europeo sulla Sarcopenia negli Anziani (*European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP*) ha definito la sarcopenia come “una sindrome caratterizzata da perdita progressiva e generalizzata della massa muscolare scheletrica e della forza con un rischio di effetti avversi quali la disabilità fisica, il peggioramento della qualità della vita e la morte” <sup>8</sup>.

Il Gruppo di Lavoro ha definito tre fasi della sarcopenia: la pre-sarcopenia, caratterizzata dalla sola perdita di massa muscolare, la sarcopenia, con perdita di massa muscolare e perdita di forza o di performance fisica, la grave sarcopenia, con perdita di massa e di forza muscolare e importante perdita di performance fisica.

La perdita muscolare correlata all’invecchiamento è il risultato della riduzione delle dimensioni e del numero delle fibre muscolari, probabilmente determinato da molteplici fattori che dipendono dall’attività fisica, dall’apporto nutrizionale, dallo stress ossidativo e dai cambiamenti ormonali.

Anche se il contributo specifico di ciascuno di questi fattori è sconosciuto, ci sono prove sempre più convincenti del ruolo preminente dell’infiammazione cronica di basso grado nello sviluppo della sarcopenia <sup>8,9</sup>.

L’infiammazione è una parte, clinicamente importante, della risposta omeostatica del nostro organismo a un danno. I meccanismi attivati dall’infiammazione tendono a neutralizzare ed eliminare lo stimolo dannoso e a riparare la funzione e la struttura dei tessuti danneggiati. Tuttavia l’infiammazione può assumere un andamento cronico e subdolo rendendosi responsabile, secondo i più recenti studi, di molte pa-

### CORRISPONDENZA

Maria Luisa Amerio  
mamerio@asl.at.it

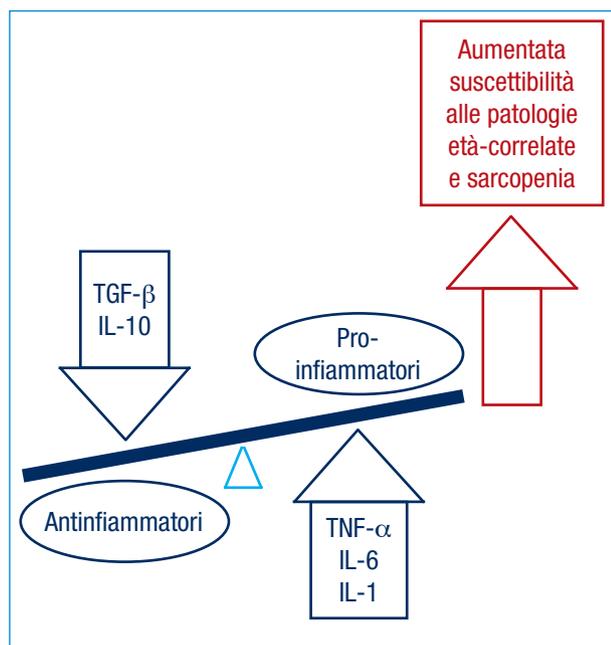
tologie degenerative e di un invecchiamento precoce. Questo tipo d'inflammatione cronica di basso grado che accompagna l'invecchiamento è stato definito con il termine di "inflamm-aging"<sup>10</sup>.

Il termine è stato coniato nel 2000 da Franceschi che descrive questo fenomeno come una conseguenza dell'immunosenescenza che è il risultato dell'esposizione, durante l'arco della vita, al carico antigenico causato sia dalle infezioni batteriche o virali (cliniche e subcliniche), sia dall'esposizione ad antigeni non infettivi. Questo fenomeno è diventato ancora più evidente poiché l'aspettativa di vita si è drammaticamente allungata per cui il sistema immunitario è sottoposto a un'esposizione antigenica molto più prolungata rispetto al passato.

In più molti studi ci dimostrano che numerose patologie correlate all'età, hanno una patogenesi comune di natura infiammatoria.

L'inflammatione sistemica tipica delle persone anziane dipende quindi da molteplici fattori che includono patologie come l'obesità, il diabete tipo 2<sup>11</sup>, la demenza<sup>12</sup>, lo scompenso cardiaco<sup>13</sup> e le malattie reumatologiche<sup>14</sup>, le quali possono essere quindi il risultato di questo stato infiammatorio che ne favorisce l'insorgenza o essere esse stesse la causa dell'incremento dell'inflammatione.

L'inflammatione di basso grado che si riscontra in età avanzata è definita come un aumento maggiore da 2 a 4 volte dei livelli circolanti di citochine pro-infiammatorie e antinfiammatorie<sup>15</sup> (Fig. 1).



**Figure 1.** Citochine pro-infiammatorie e antinfiammatorie e loro relazione con l'invecchiamento.

L'impatto dell'inflammatione sullo sviluppo della sarcopenia è supportato da molteplici studi. Se consideriamo gli studi effettuati su animali, sono sicuramente interessanti quelli che hanno dimostrato come la riduzione dell'inflammatione di basso grado, conseguente alla somministrazione di ibuprofene in ratti anziani, abbia determinato una significativa diminuzione della perdita di massa muscolare<sup>16</sup>.

Altri studi, sempre condotti su animali, hanno dimostrato che la somministrazione di interleuchina 6 (IL-6) o del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-β) aumenta la degradazione muscolare scheletrica, diminuisce la sintesi proteica, e riduce le concentrazioni plasmatiche del fattore di crescita insulino simile (IGF)<sup>17</sup>.

Valutando invece gli studi condotti su persone anziane sane che vivono in comunità, è stato confermato che uno stato pro-infiammatorio produce, nel lungo termine, effetti negativi sulla sarcopenia.

Nello studio "Longitudinal Aging Study Amsterdam" livelli elevati di IL-6 e di proteina C reattiva (CRP) erano associati ad un rischio doppio o triplo di perdere più del 40% dell'hand grip (forza della stretta di mano) nell'arco di tre anni<sup>18</sup>.

Sappiamo che il TNF-β, l'IL-1α, l'IL-6, l'IL-18, la proteina C reattiva (CRP) e il fibrinogeno sono tra le citochine e le proteine della fase acuta quelle che risultano essere maggiormente elevate nello stato pro-infiammatorio<sup>19</sup>.

Recenti dati hanno confermato che livelli elevati di biomarker ad azione catabolica, che includono l'IL-6, sono importanti predittori del declino della forza muscolare legata all'invecchiamento<sup>20</sup>.

La relazione tra inflammatione, massa muscolare e forza muscolare sembrerebbe avere una spiegazione patogenetica basata sugli effetti che l'inflammatione ha sull'anabolismo e il catabolismo proteico.

Parecchi studi sulle citochine focalizzano il loro interesse sull'IL-6, definita la citochina dei "geriatri", il cui ruolo fisiologico è stato studiato nell'ambito della risposta alla fase acuta dell'inflammatione. Altri autori riportano che l'IL-6 è una citochina multifunzionale perché presenta caratteristiche sia pro- sia antinfiammatorie con effetti sulla crescita e sull'atrofia muscolare agendo, secondo le condizioni, come citochina pro-infiammatoria o antinfiammatoria<sup>21</sup>.

Nell'anziano è presente un rapporto inversamente proporzionale tra IL-6 e forza muscolare scheletrica e tra l'altro una "over-expression" di IL-6 si associa ad atrofia muscolare<sup>22</sup>.

L'IL-6 può inoltre contribuire all'insulino resistenza ed inibire *insulin like growth factor-1* (IGF-1), che causa la degradazione proteica durante l'evolversi del processo sarcopenico<sup>23</sup>.

Barbieri e Ferrucci<sup>24</sup> hanno valutato l'effetto dell'IL-6

sulla funzione muscolare in una popolazione di 526 partecipanti, con un'età variabile da un minimo di 20 a un massimo di 102 anni, con lo scopo di identificare i determinanti biologici e clinici responsabili della riduzione della mobilità e della disabilità. Lo studio InCHIANTI, uno studio prospettico di popolazione ha documentato l'importanza della risposta infiammatoria nel declino della performance fisica che si verifica con l'invecchiamento. L'IL-6, l'IGF-1 e le loro interazioni erano predittori significativi dell'handgrip e della potenza muscolare indipendentemente da potenziali confondenti come l'età, il sesso, il BMI ed il recettore solubile dell'IL-6.

In una coorte di 718 donne anziane disabili arruolate nel *Women's Health and Aging Study I*<sup>25</sup>, il gruppo che presentava livelli elevati di IL-6 aveva un rischio maggiore di deterioramento funzionale rispetto al gruppo che aveva livelli di IL-6 bassi.

Nel *Framingham Heart Study*, che ha preso in considerazione soggetti anziani residenti a domicilio, è stato inoltre osservato un incremento del tasso di mortalità in coloro che presentavano livelli più alti di TNF- $\beta$  e IL-6<sup>26</sup>.

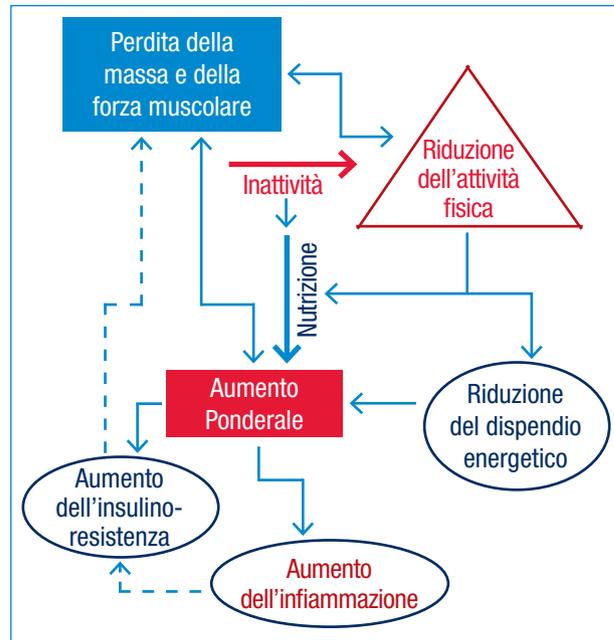
Un'altra importante citochina pro-infiammatoria è il TNF- $\beta$  che, come IL-6, partecipa alla cascata infiammatoria durante la fase acuta del danno tissutale.

Questa citochina ha una potente azione catabolica sul muscolo<sup>27</sup>, infatti, stimola la proteolisi attraverso il sistema ubiquitina proteosoma dipendente (UPS). Visser et al.<sup>28</sup> hanno dimostrato che per ogni incremento nella deviazione standard del valore di TNF- $\beta$  si osserva una riduzione di 1,2-1,3 kg nell'hand grip. I dati suggeriscono che l'upregulation dell'espressione del TNF- $\beta$  è indotta, durante il processo d'invecchiamento, da uno sbilanciamento dei processi ossido riduttivi che sono responsabili dell'attivazione di alcune vie di segnali pro-infiammatori che includono la via del NF- $\kappa$ B<sup>29</sup>. Inoltre le specie reattive dell'ossigeno (ROS) sembrano funzionare come secondi messaggeri per il TNF- $\beta$  incrementando l'apoptosi cellulare nel muscolo scheletrico.

In uno studio osservazionale che ha coinvolto più di 2000 soggetti tra uomini e donne, è stato dimostrato come il TNF- $\beta$  si associ in modo rilevante alla riduzione della massa e della forza muscolare<sup>30</sup>.

Benché il meccanismo con cui il potenziale innalzamento TNF- $\beta$  e dell'IL-6 con l'età e la loro relazione con la sarcopenia non sia ancora ben definito essi possono essere correlati all'aumento del tessuto adiposo nell'anziano. Il contenuto intramuscolare di tessuto adiposo e i depositi lipidici intramiocellulari aumentano con l'età<sup>31 32</sup> e questo tessuto adiposo sembrerebbe sostituire il tessuto muscolare.

Gli adipociti secernono IL-6 e TNF- $\beta$  così come le



**Figure 2.** Influenza dell'attività fisica e della nutrizione nell'obesità sarcopenica

adipochine leptina e adiponectina che sappiamo promuovere l'infiammazione<sup>33</sup>.

Più recentemente Newman et al.<sup>34</sup> hanno evidenziato come sia importante considerare nella sarcopenia la percentuale di massa grassa. Questi autori hanno dimostrato che, quando ciò non avvenga, le persone con peso corporeo elevato non sono classificate come sarcopenici benché la loro massa magra sia insufficiente rispetto al peso corporeo totale.

Sia la sarcopenia sia l'obesità rappresentano per le persone anziane un rischio di salute di per sé, ma è stato dimostrato che in combinazione agiscono in maniera sinergica incrementando il rischio di effetti avversi favorendo l'insorgenza più precoce della disabilità<sup>35</sup> (Fig. 2).

L'associazione sarcopenia ed obesità è comunemente definita obesità sarcopenica (SO)<sup>36,37</sup>. Per esempio, Rolland<sup>38</sup> ha riscontrato, in uno studio di coorte effettuato su donne anziane, un odds ratio (OR) di 1,47 di ridotta performance fisica (salire le scale) nelle donne sarcopeniche rispetto a un gruppo di coetanee sane, un OR di 1.79 per le donne solamente obese, ma un OR di 3.60 per le donne obese sarcopeniche.

D'altro canto la gestione del calo ponderale nella persona anziana deve essere valutata con estrema attenzione dal momento che è noto che ogni trattamento dietoterapico dell'obesità incide sulla perdita sia di massa grassa sia di massa magra che come già sottolineato tende a diminuire con il passare degli anni.

Questa perdita di massa muscolare è maggiore quando sono prescritte diete a ridottissimo apporto calorico, ovvero inferiori a 1000 kcal/die, che dovrebbero essere fortemente scoraggiate nell'anziano<sup>39,40</sup>.

Nella gestione dell'obesità delle persone anziane è necessario garantire una restrizione calorica moderata che assicuri un calo ponderale graduale, da 0,5 a 1 kg la settimana o un calo dell'8-10% rispetto al peso iniziale nell'arco di sei mesi.

È altresì necessario assicurare un appropriato apporto proteico. Recenti studi metabolici ed epidemiologici suggeriscono che le attuali raccomandazioni sull'assunzione di proteine per il soggetto anziano possano non essere sufficienti. Da diversi studi sul bilancio azotato emerge che gli anziani richiedono 1,0-1,2 g/kg/die di proteine per raggiungere un equilibrio adeguato.

Le recenti linee guida e raccomandazioni nutrizionali raccomandano, nell'anziano a rischio di sarcopenia, un intake proteico 1,2-1,5 g/kg/die, apporto che può essere anche maggiore nel soggetto anziano cui è già stata diagnosticata la sarcopenia.

La sedentarietà o la riduzione dell'attività fisica è uno dei meccanismi patogenetici alla base della sarcopenia e non c'è dubbio alcuno che l'esercizio rappresenti l'approccio più importante per prevenire e trattare la sarcopenia.

L'attività fisica svolge nell'anziano sarcopenico un importante ruolo e gli studi hanno dimostrato che gli anziani che sono meno attivi dal punto di vista fisico sono più soggetti ad avere una minor massa e forza muscolare e sono a rischio di sviluppare la sarcopenia<sup>41</sup>.

Gli esercizi di resistenza sembrerebbero svolgere un ruolo importante nel trattamento della sarcopenia attraverso l'incremento della forza e della potenza muscolare e attraverso risposte adattative quali l'ipertrofia muscolare.

Una metanalisi di Peterson<sup>42</sup> condotta su anziani residenti al proprio domicilio ha messo in luce come un'attività fisica di resistenza condotta per 20,5 settimane abbia incrementato in maniera significativa di 1,1 kg la massa muscolare sia negli uomini che nelle donne.

Nelle persone anziane sarcopeniche gli esercizi di resistenza hanno dimostrato effetti positivi sulle dimensioni muscolari, sulla sintesi proteica, sulla funzione neuromuscolare, la sensibilità insulinica e l'infiammazione<sup>43</sup>. Gli studi in generale dimostrano come vi sia una riduzione delle citochine infiammatorie circolanti, un incremento nella forza e nella massa muscolare e una correlazione inversa tra infiammazione e forza e massa muscolare.

Oltre all'attività di resistenza altri esercizi fisici possono aumentare gli effetti benefici sul muscolo.

Gli esercizi aerobici, come il nuoto, il ciclismo, il nordik walking oltre ad avere effetti benefici dal punto di vista cardiocircolatorio determinano effetti positivi sulla capacità di resistenza e sulla flessibilità<sup>44</sup>.

Infine non si può non tenere in considerazione alcuni aspetti nutrizionali di specifico interesse nei confronti dell'infiammazione.

È stato dimostrato come la dieta mediterranea caratterizzata da elevati apporti di frutta, verdura, cereali integrali, olio d'oliva, e minor apporto di grassi saturi sia in grado di ridurre i livelli circolanti di IL-6 circolante<sup>45</sup>.

Probabilmente l'alto livello di antiossidanti della dieta mediterranea, diminuendo lo stress ossidativo, può ridurre lo stato d'infiammazione, ma ad oggi sono pochi i lavori che portano dati certi in tal senso. Hashimi et al.<sup>46</sup> hanno confrontato le abitudini alimentari in una popolazione di età superiore ai 55 anni in Iran, evidenziando una minore incidenza di sarcopenia nei soggetti che abitualmente consumavano una dieta di tipo mediterraneo rispetto ad una dieta di tipo occidentale. La dieta mediterranea inoltre sarebbe in grado di ridurre l'infiammazione anche grazie al suo contenuto in acidi grassi omega-3 e vitamina D entrambi oggi ritenuti in grado di influenzare significativamente il metabolismo delle cellule muscolari avendo inoltre gli omega-3 anche una sicura azione antinfiammatoria. Una supplementazione di 4 g di ac. eicosapentaenoico (EPA) + ac. docosaesaenoico (DHA) in soggetti anziani per un periodo di 8 settimane ha dimostrato di ridurre la resistenza anabolica aumentando l'apporto di aminoacidi al muscolo mediato dall'insulina<sup>47</sup>.

L'approccio più razionale per rallentare e minimizzare la sarcopenia si basa sulla combinazione di un adeguato apporto nutrizionale ricco in proteine e antiossidanti (eventualmente associato in casi particolari a supplementi dietetici) e di un programma di regolare attività fisica. La loro associazione favorisce infatti la riduzione dell'infiammazione cronica di basso grado oggi ritenuta fattore determinante della sarcopenia dell'anziano.

In conclusione possiamo dire che la presenza di sarcopenia dovrebbe essere indagata già a partire dai 50 anni di età e comunque sempre valutata nelle persone che presentano declino delle funzioni fisiche, della forza e dello stato di salute.

### Bibliografia

- 1 Rosenberg IH. *Sarcopenia: origins and clinical relevance*. J Nutr. 1997;127:990S-1.
- 2 Morley JE. *Sarcopenia in the elderly*. Fam Pract 2012;29(Suppl 1):i44-8.
- 3 Kemmler W, von Stengel S, Engelke K, et al. *Exercise*,

- body composition, and functional ability: a randomized controlled trial. *Am J Prev Med* 2010;38:279-87.
- 4 Berger MJ, Doherty TJ. *Sarcopenia: prevalence, mechanisms, and functional consequences*. *Interdiscip Top Gerontol* 2010;37:94-114.
  - 5 Houston Houston DK, Nicklas BJ, Zizza CA. *Weighty concerns: the growing prevalence of obesity among older adults*. *J Am Diet Assoc*. 2009;109:1886-95.
  - 6 Kim TN, Choi KM. *Sarcopenia: definition, epidemiology, and pathophysiology*. *J Bone Metab* 2013;20:1-10.
  - 7 Von Haehling S, Morley JE, Anker SD. *An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact*. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2010;1:129-336.
  - 8 Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. *Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People*. *Age Ageing* 2010;39:412-23.
  - 9 Sakuma K, Yamaguchi A. *Novel intriguing strategies attenuating to sarcopenia*. *J Aging Res* 2012;2012:251217.
  - 10 Franceschi C, Capri M, Monti D, et al. *Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans*. *Mech Ageing Dev* 2007;128:92-105.
  - 11 Schrager M, Metter E, Simonsick E, et al. *Sarcopenic obesity and inflammation in the InCHIANTI study*. *J Appl Physiol* 2007;102:919-25.
  - 12 Bruunsgaard H, Andersen-Ranberg K, Jeune B, et al. *A high plasma concentration of TNF-alpha is associated with dementia in centenarians*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999;54:M357-64.
  - 13 Toth MJ, Ades PA, Tischler MD, et al. *Immune activation is associated with reduced skeletal muscle mass and physical function in chronic heart failure*. *Int J Cardiol* 2006;109:179-87.
  - 14 Bal A, Unlu E, Bahar G, et al. *Comparison of serum IL-1beta, sIL-2R, IL-6, and TNF-alpha levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis*. *Clin Rheumatol* 2007;26:211-5.
  - 15 Morley JE, Baumgartner RN. *Cytokine-related aging process*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:M924-9.
  - 16 Rieu I, Magne H, ISavary-Auzeloux I, et al. *Reduction of low grade inflammation restores blunting of postprandial muscle anabolism and limits sarcopenia in old rats*. *J Physiol* 2009;587:5483-92.
  - 17 Degens H. *The role of systemic inflammation in age-related muscle weakness and wasting*. *Scand J Med Sci Sports* 2010;20:28-38.
  - 18 Schaap LA, Pluijm SM, Deeg DJ, Vis et al. *Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength*. *Am J Med* 2006;119:526.e9-17.
  - 19 Ferrucci L, Corsi A, Lauretani F, et al. *The origins of age-related proinflammatory state*. *Blood* 2005;105:2294-9.
  - 20 Stenholm S, Maggio M, Lauretani F, et al. *Anabolic and catabolic biomarkers as predictors of muscle strength decline: the InCHIANTI study*. *Rejuvenation Res* 2010;13:3-11.
  - 21 Ershler WB. *Interleukin-6: a cytokine for gerontologists*. *J Am Geriatric Soc* 1993;41:176-81.
  - 22 Bautmans I, Niemini R, Lambert M, et al. *Circulating acute phase mediators and skeletal muscle performance in hospitalized geriatric patients*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:361-7.
  - 23 Hamada K, Vannier E, Sacheck JM, et al. *Senescence of human skeletal muscle impairs the local inflammatory cytokine response to acute eccentric exercise*. *FASEB J* 2005;19:264-6.
  - 24 Barbieri M, Ferrucci L, Ragno E, et al. *Chronic inflammation and the effect of IGF-I on muscle strength and power in older persons*. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;284:E481-7.
  - 25 Cappola AR, Xue QL, Ferrucci L, et al. *Insulin-like growth factor I and interleukin-6 contribute synergistically to disability and mortality in older women*. *Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2019-25.
  - 26 Roubenoff R, Parise H, Payette HA, et al. *Cytokines, insulin-like growth factor 1, sarcopenia, and mortality in very old community-dwelling men and women: the Framingham Heart Study*. *Am J Med* 2003;115:429-35.
  - 27 Pedersen BK, Steenberg A, Schjering P. *Muscle-derived interleukin-6: possible biological effects*. *J Physiol* 2001;532:329-37.
  - 28 Visser M, Pahor M, Taaffe DR, et al. *Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002;27:326-32.
  - 29 Hung HY, Cesari M, Anton S, et al. *Molecular inflammation: underpinnings of aging and age-related diseases*. *Ageing Res Rev* 2009;8:18-30.
  - 30 Schaap LA, Pluijm SM, Deeg DJ, et al.; Health ABC Study. *Higher inflammatory marker levels in older persons: associations with 5-year change in muscle mass and muscle strength*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64:1183-9.
  - 31 Zoico E, Rossi A, Di Francesco V, et al. *Adipose tissue infiltration in skeletal muscle of healthy elderly men: relationships with body composition, insulin resistance, and inflammation at the sistemi and tissue level*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;65A:295-9.
  - 32 Miljkovic-Gacic I, Gordon CL, Goodpaster BH, et al. *Adipose tissue infiltration in skeletal muscle: age patterns and association with diabetes among men of African ancestry*. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1590-5.
  - 33 Degens H. *Age-related skeletal muscle dysfunction: causes and mechanisms*. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2007;7:246-52.
  - 34 Mathus-Vliegen EM. *Obesity and the elderly*. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:533-44.
  - 35 Bouchonville MF, Villareal DT. *Sarcopenic obesity: how do we treat it?* *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013;20:412-9.
  - 36 Prado CM, Wells JC, Smith SR, et al. *Sarcopenic obesity: a critical appraisal of the current evidence*. *Clin Nutr* 2012;31:583-601.
  - 37 Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, et al. *Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences*. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11:693-700.
  - 38 Rolland Y, Lauwers-Cances V, Cristini C, et al. *Difficul-*

- ties with physical function associated with obesity, sarcopenia, and sarcopenic-obesity in community-dwelling elderly women: the EPIDOS (EPIDemiologie de l'Osteoporose) Study. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1895-900.
- <sup>39</sup> Parr EB, Coffey VG, Hawley JA. 'Sarcobesity': a metabolic conundrum. *Maturitas*. 2013;74:109-13.
- <sup>40</sup> Villareal DT, Apovian CM, Kushner RF, et al. *Obesity in older adults: technical review and position statement of the American Society for Nutrition and NAASO, The Obesity Society*. *Obes Res* 2005;13:1849-63.
- <sup>41</sup> Burton LA, Sumukadas D. *Optimal management of sarcopenia*. *Clin Inter Aging* 2010; 5:217-28.
- <sup>42</sup> Peterson MD, Sen A, Gordon PM. *Influence of resistance exercise on lean body mass in aging adults: a metaanalysis*. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43:249-58.
- <sup>43</sup> Montero-Fernandez N, Serra-Rexach JA. *Role of exercise on sarcopenia in the elderly*. *Eur J Phys Rehabil Med* 2013;49:131-43.
- <sup>44</sup> Koopman R, Verdijk LB, Vaan Loon LJC. *Exercise and nutritional interventions to combat age-related muscle loss*. In: Lynch GS, ed. *Sarcopenia – Age Related Muscle Wasting and Weakness*. Springer 2011, pp. 289-315.
- <sup>45</sup> Rondanelli M, Faliva M, Monteferrario F, et al. *Novel insights on nutrient management of sarcopenia in elderly*. *Biomed Res Int* 2015;2015:524948.
- <sup>46</sup> Hashemi R, Motlagh AD, Heshmat R, et al. *Diet and its relationship to sarcopenia in community dwelling Iranian elderly: a cross sectional study*. *Nutrition* 2015;31:97-104.
- <sup>47</sup> Smith GI, Atherton P, Reeds DN, et al. *Dietary omega-3 fatty acid supplementation increases the rate of muscle protein synthesis in older adults: a randomized controlled trial*. *Am J Clin Nutr* 2011;93:402-12.

**Sergio Riso,  
Alessia Chiarotto,  
Nadia Milanesio**

*Servizio di Dietetica e Nutrizione Clinica,  
ASL Vercelli*

## **Presbifagia, sarcopenia e disfagia sarcopenica**

### **Presbifagia**

Con il termine di presbifagia s'intende la deglutizione nel soggetto anziano. È possibile distinguere una forma primaria e una forma secondaria di presbifagia.

La forma primaria costituisce una deglutizione fisiologica per l'età, ma che mette la persona anziana in una condizione di maggior rischio, rispetto al giovane, a causa delle ridotte riserve funzionali. Si caratterizza per una serie di cambiamenti, relativi a struttura, motilità, sensibilità e coordinazione: deficit di forza della muscolatura masticatoria e linguale, edentulia, xerostomia, ipogeusia, ritardo nell'innescare del riflesso della deglutizione e nell'innalzamento della laringe, peristalsi faringea rallentata, ritardo nell'apertura dello sfintere esofageo superiore. Tali modificazioni, età-correlate, sono responsabili di un complessivo rallentamento del transito del bolo (per maggior durata della fase orale, deficit di propulsione del bolo verso la faringe, insufficiente elevazione del palato molle a chiusura della parte posteriore del cavo orale, maggior durata della fase faringea) e, conseguentemente, ristagno di cibo a livello delle vallecule epiglottiche e/o dei seni piriformi, con possibile passaggio in laringe.

L'esatta prevalenza della presbifagia primaria non è nota, tuttavia, alla valutazione endoscopica, penetrazione e aspirazione possono essere riscontrate rispettivamente nel 75% e 30% degli anziani sani.

Con il termine di presbifagia secondaria (disfagia) s'intendono invece le modificazioni della deglutizione dovute a patologie. Le principali cause di presbifagia secondaria sono rappresentate dalle malattie neurologiche acute e cronico-degenerative (prevalentemente ictus, M. di Parkinson, demenza) e le cause iatrogene (soprattutto farmaci). La prevalenza della disfagia è piuttosto elevata: 11-34% nell'anziano in comunità e 40-60% in strutture per anziani.

Il soggetto anziano sano si trova, quindi, in una situazione di "fragilità" della deglutizione ovvero di maggior vulnerabilità nei confronti di "stressori", quali farmaci e malattie, responsabili del superamento di quella sottile linea di confine esistente tra una deglutizione ancora complessivamente preservata e una disfagia vera e propria <sup>1</sup>.

### **Sarcopenia**

La sarcopenia è una sindrome geriatrica caratterizzata da perdita progressiva di massa muscolare e funzione (forza muscolare e/o performance fisica). Interessa il 13-24% degli adulti con oltre 60 anni di

#### **CORRISPONDENZA**

*Sergio Riso  
sergio.riso@aslvc.piemonte.it*

età e più del 50% delle persone con età maggiore di 80 anni.

Nella pratica clinica è possibile distinguere due tipi di sarcopenia: primaria e secondaria. La sarcopenia primaria è quella età-correlata, in assenza di altre cause evidenti. La sarcopenia secondaria, invece, è dovuta a una o più altre cause, come ad esempio inattività fisica, malattie o malnutrizione <sup>2</sup>.

È importante sottolineare, tuttavia, che nell'anziano l'eziologia della sarcopenia è spesso multifattoriale e che, pertanto, con frequenza non trascurabile, nello stesso individuo è possibile riscontrare entrambe le forme di sarcopenia.

### **Sarcopenia dei muscoli della deglutizione**

Una perdita età-correlata di massa muscolare e di forza è riscontrabile anche a livello dei muscoli coinvolti nella deglutizione (sarcopenia dei muscoli della deglutizione), in un contesto generalizzato di sarcopenia primaria. Proprio la diminuzione di massa muscolare a livello dei muscoli intrinseci della lingua, e in particolare del muscolo genioioideo, è stata recentemente oggetto di studi.

Tamura et al. valutando, mediante ecografia, lo spessore della parte centrale della lingua, hanno osservato che questo parametro si correla inversamente con l'età e direttamente con l'area muscolare del braccio. Questi risultati dimostrano che nei soggetti anziani con sarcopenia è possibile riscontrare una riduzione della massa muscolare della lingua contestualmente a una perdita di massa muscolare generalizzata <sup>3</sup>.

Nello studio di Feng et al. è stato misurato, tramite tomografia assiale computerizzata, lo spessore del muscolo genioioideo in soggetti anziani sani. Questo muscolo interviene nell'elevazione e nella stabilizzazione dell'osso ioide, proteggendo di conseguenza le vie aeree. Gli autori hanno riscontrato che l'area della sezione trasversale del muscolo genioioideo si riduce con l'aumentare dell'età, soprattutto nei soggetti con aspirazioni. Questo dato suggerisce che l'atrofia del muscolo genioioideo possa essere responsabile della minor efficacia e sicurezza della deglutizione nei soggetti anziani con presbifagia e disfagia sarcopenica <sup>4</sup>. Secondo Butler et al. la forza muscolare, misurata con handgrip, si correla direttamente con la forza isometrica linguale posteriore. Questa osservazione indica che la forza della lingua può ridursi con la comparsa di deficit generalizzato della forza muscolare scheletrica <sup>5</sup>.

Infine, Kuroda et al. hanno indagato sulla possibile presenza di disfagia sarcopenica in una popolazione di anziani con sospetto disturbo della deglutizione, esaminando la correlazione tra massa magra muscolare e funzione deglutitoria. Secondo questo lavoro

la circonferenza del braccio si correla in maniera significativa con la funzione deglutitoria, misurata con test graduato di deglutizione con acqua. Gli autori ritengono che la riduzione generalizzata della massa magra, ivi compresa quella dei muscoli coinvolti nella deglutizione, sia responsabile della riscontrata associazione tra circonferenza del braccio e funzione deglutitoria, a conferma pertanto della presenza di disfagia sarcopenica <sup>6</sup>.

### **Disfagia sarcopenica**

Con il termine di disfagia sarcopenica s'intende una condizione caratterizzata dalla presenza di disfagia dovuta a sarcopenia dei muscoli deglutitori associata a sarcopenia secondaria.

A differenza della disfagia nell'anziano in esiti di ictus, la disfagia sarcopenica viene raramente riconosciuta, probabilmente per il fatto che la definizione e i criteri diagnostici di questa condizione non sono stati ancora chiaramente stabiliti. È convinzione comune, pertanto, che in un soggetto anziano disfagico e sarcopenico, la disfagia sarcopenica sia in realtà piuttosto frequente. Sembra ragionevole supporre che uno dei possibili meccanismi responsabili dell'insorgenza di disfagia sarcopenica in un paziente anziano fragile, con presbifagia e sarcopenia primaria, possa essere rappresentato dalla sovrapposizione degli effetti (disfagia, infiammazione/catabolismo, iponutrizione/digiuno, emiparesi, allettamento) di malattie acute e croniche, con conseguente sviluppo di sarcopenia secondaria generalizzata, interessante anche la muscolatura deglutitoria (Fig. 1).

### **Valutazione della disfagia sarcopenica**

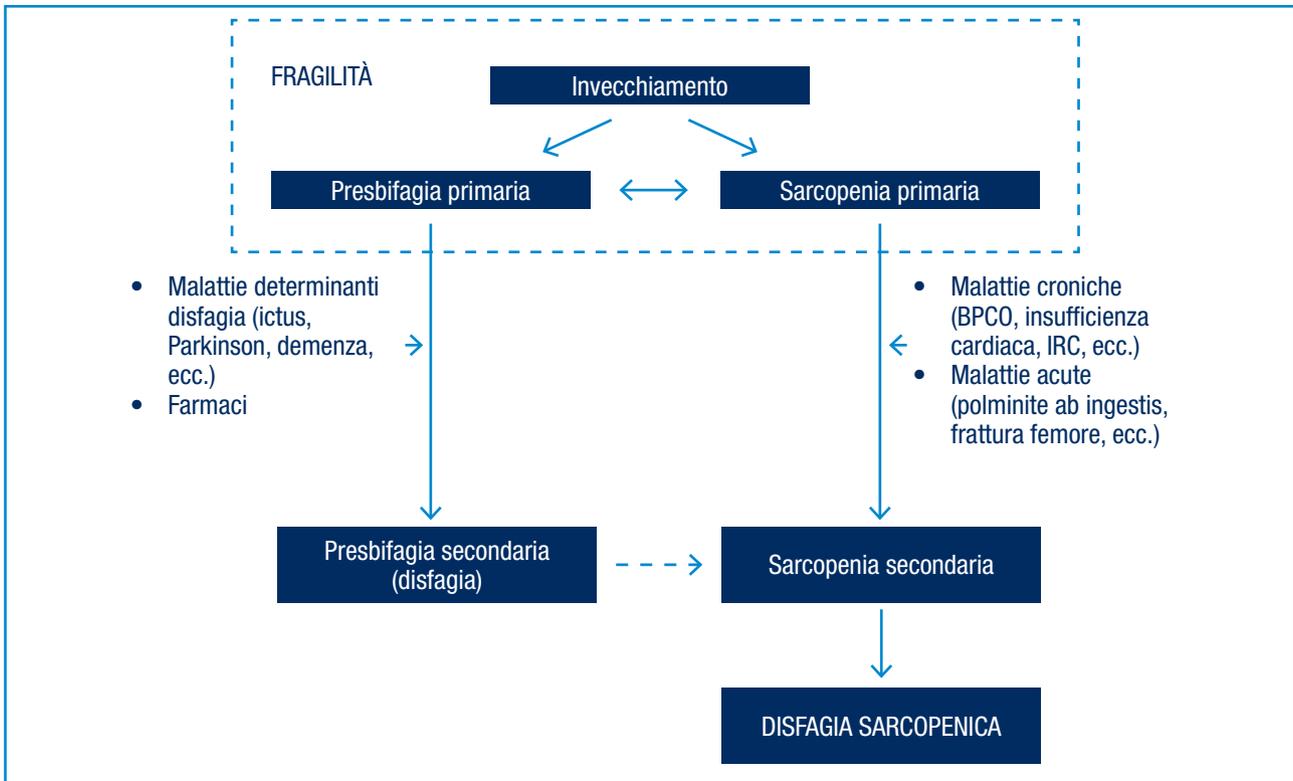
La valutazione della disfagia sarcopenica comprende la valutazione sia della disfagia sia della sarcopenia.

L'alta prevalenza della presbifagia e della disfagia nel soggetto anziano giustifica la messa in atto di procedure di screening volte a un pronto riconoscimento di queste situazioni. Solo attraverso un precoce ed efficace trattamento è possibile ridurre il rischio di complicanze, in particolare polmonite aspirativa, disidratazione e malnutrizione.

Lo screening della disfagia può essere effettuato mediante questionari, ad esempio l'EAT-10, uno strumento di autovalutazione della deglutizione comprendente 10 item. Un punteggio dell'EAT-10  $\geq 3$  può essere indicativo di una deglutizione non sufficientemente sicura ed efficace.

Possono essere utilizzati, preferibilmente, anche altri test, che utilizzano il bolo d'acqua (es. *Toronto Bedside Swallowing Screening Test*) o diverse viscosità (es. *Volume-Viscosity Swallowing Test*).

I pazienti che allo screening risultano a rischio di di-



**Figure 1.** Eziopatogenesi della disfagia sarcopenica.

sfagia necessitano poi di ulteriori valutazioni cliniche (foniatriche, logopediche) ed eventualmente strumentali (fibroendoscopia, videofluorografia) <sup>7 8</sup>.

Per quanto riguarda la valutazione della sarcopenia, invece, si può far riferimento a quanto previsto da un Documento di Consenso Europeo sulla sarcopenia nell'anziano, che prevede la misurazione della velocità del cammino, della forza di presa (handgrip) e della massa muscolare (mediante BIA o DXA) <sup>2</sup>.

I criteri recentemente proposti dalla Società giapponese di Riabilitazione della disfagia possono essere infine utilizzati per la diagnosi di disfagia sarcopenica <sup>1</sup> (Tab. I).

### Trattamento della disfagia sarcopenica

Il trattamento della disfagia sarcopenica prevede due livelli d'intervento:

- trattamento della presbifagia primaria e della sarcopenia primaria;
- prevenzione della sarcopenia secondaria.

Per quanto riguarda la presbifagia primaria, si ritiene necessario, prima di tutto, garantire un'adeguata igiene del cavo orale (il principale intervento per ridurre l'incidenza della polmonite aspirativa) e ricorrere a esercizi di rinforzo muscolare deglutitorio, benché le evidenze siano a oggi ancora limitate.

Non si può prescindere, inoltre, dalle caratteristiche

**Tabella I.** Criteri diagnostici per la disfagia sarcopenica.

Presenza di disfagia
Presenza di sarcopenia generalizzata
Risultati di diagnostica per immagini (TC, RM, ecografia) compatibili con la perdita di massa della muscolatura deglutitoria
Le cause di disfagia sono escluse, eccetto la sarcopenia
La principale causa di disfagia è considerata la sarcopenia (se sono presenti altre cause di disfagia come ictus, trauma cranico, malattie neuromuscolari, neoplasie della regione cervico-cefalica, malattia del connettivo)
<i>Diagnosi certa:</i> 1, 2, 3, 4
<i>Diagnosi probabile:</i> 1, 2, 4
<i>Diagnosi possibile:</i> 1, 2, 5

reologiche degli alimenti (in particolare densità o consistenza, scivolosità, coesione, temperatura, sapore, volume del bolo), in base alle quali elaborare pasti di adeguata consistenza (normale o modificata, secondo necessità), senza peraltro trascurare la completezza degli apporti nutrizionali rispetto ai fabbisogni necessari per prevenire/trattare la malnutrizione calorico-proteica e/o la sarcopenia.

Può essere utile, a tal proposito, far riferimento al documento sulla terminologia delle consistenze proposto dalla Commissione Nazionale GISD (Gruppo

<b>Tabella II. Terminologia delle diete in base alla consistenza.</b>					
<b>Diete di consistenza modificata</b>					
<b>Alimenti</b>					
<b>Consistenza</b>	<b>Cat.</b>	<b>Radiologia</b>	<b>Foniatra</b>	<b>Descrizione</b>	<b>Esempi*</b>
Semiliquida	A	Fluido 2 (thickened cordial 100-300 cP)	Sciroppo (Nectar, 51-350 mPa.s)	Fluida; omogenea; frullata; setacciata; si può versare; non può essere mangiata con forchetta	Salsa pomodoro; pas- sato di verdura liquido; frappè di frutta, suc- chi di frutta, semoli- no liquido, yogurt da bere, bevande a base di latte
Semiliquida	B	Fluido 3 (bario, standard Nec- tar, 200-4000 cP)	Crema (351-1750 mPa.s)	Fluida; omogenea; frullata; setacciata; densa; non può esse- re mangiata con for- chetta; cade a gocce più che a colata; non può essere disposta a strati	Yogurt cremosi privi di frutta a pezzi, des- sert cremosi, creme di cereali, creme dolci, creme di verdura/le- gumi, purea di Patate, Omogeneizzati di frut- ta, sorbetti di frutta
Semiliquida	C	Fluido 2 (thin barium)	Budino (1750-4000 mPa.s)	Fluida; omogenea; frullata; setacciata; densa; non può esse- re mangiata con forchetta; mantiene la forma nel piatto; può essere disposta a strati, non richiede masticazione	Budini, omogeneizza- ti di carne e derivati, omogeneizzati di pe- sce o di formaggio fre- schi (ricotta, robiola), mousse salate e dolci, polenta, flan, semolino solido, panna cotta
Solida	D	Fluido 5 (thickened barium, 900-30.000 cP)	> 10 <sup>12</sup> Pa.s	Umido; non frullato; non setacciato; facil- mente riconducibile a pezzetti o purea con forchetta; richiede po- ca masticazione	<b>MOLTO COESA</b> Mela cotta, soufflè, gnocchi, sformati, omelette non farcita  <b>POCO COESA</b> pan carrè, omelet- te farcite, polpettoni, polpette, uovo sodo, pasta, verdura cotta non filamentosa, torte morbide, merendine, granita casalinga
Solida	E	Fluido 5 (thickened barium, 900-30.000 cP)	> 10 <sup>12</sup> Pa.s	Alimento normale non modificato. Alimenti ad alto rischio: fibrosi, filamentosi, a doppia consistenza, duri, sbri- ciolosi	Sono inclusi tutti gli alimenti che non sono modificati e richiedono una valida mastica- zione

\* Esempi integrati dal Gruppo di Lavoro del PDTA Disfagia ARESS Regione Piemonte 2013.

Simonelli M, Accornero A, Pisanu G, Barbiera S, Riso S, Bosetti A. Gruppo Italiano di Studio della Disfagia GISD. Proposta della Commissione Nazionale GISD sulla Terminologia delle Consistenze.

Italiano di Studio sulla Disfagia) e recentemente integrato dal Gruppo di Lavoro PDTA Disfagia ARESS Regione Piemonte<sup>9</sup> (Tab. II).

È fondamentale, quindi, poter proporre al paziente presbifagico, oltre a una dieta normale, almeno due

livelli di dieta di consistenza modificata, raggruppando alimenti inseriti in diverse categorie della precedente classificazione:

- dieta semiliquida/semisolida (alimenti compresi nelle categorie semiliquida B e semisolida C).

È una dieta fluida omogenea, frullata/setacciata (consistenza porea o di budino cremoso) da assumersi con il cucchiaino, ma in alcuni casi di densità tale da poter essere assunta anche con la forchetta. Non necessita di masticazione;

- dieta solida (alimenti compresi nella categoria solida D). È una dieta morbida non frullata, non setacciata, riducibile a pezzetti o a porea con la forchetta. Richiede poca masticazione. I cibi devono essere soffici e cotti, tagliati in pezzi piccoli o tritati. Devono essere eliminati i semi, le bucce e le parti filamentose o coriacee. Non sono permessi i cibi secchi, croccanti e sbriciolabili, la frutta fresca, oleosa o essiccata, le verdure crude.

Questa tipologia di diete deve essere strutturata anche in relazione alla possibile presenza di sarcopenia primaria. Di conseguenza, vanno presi in considerazione anche altri aspetti nutrizionali, come quantità, distribuzione e qualità proteica (1-1,5 g di proteine/kg/die; 25-30 g di proteine di alto valore biologico per ogni pasto; eventuale integrazione con miscela di aminoacidi essenziali arricchita in leucina), vitamine (soprattutto alimenti ricchi di vitamina D o cibi fortificati), antiossidanti (frutta e verdura) e acidi grassi omega-3 (almeno 2 porzioni di pesce “grasso” a settimana)<sup>10</sup>.

La prevenzione della sarcopenia secondaria, invece, si attua attraverso:

- una precoce mobilitazione e attività fisica (in particolare esercizi di resistenza);
- un'attenta terapia nutrizionale (quando indicato anche artificiale), finalizzata a contrastare gli effetti delle malattie croniche e dell'ipercatabolismo/digiuno delle malattie acute;
- una rapida ripresa dell'alimentazione orale, con adeguato apporto (eventuale supplementazione) di proteine/aminoacidi essenziali<sup>11</sup>.

## Conclusioni

Presbifagia e disfagia sarcopenica rappresentano stringenti priorità di salute pubblica dal momento che aumentano il rischio di polmonite aspirativa, complicanza di sempre maggior riscontro in una società che sta progressivamente invecchiando.

Benché non vi siano studi d'intervento sulla presbifagia e sulla disfagia sarcopenica, la riabilitazione della disfagia, il trattamento della sarcopenia e la terapia nutrizionale costituiscono importanti strategie per la gestione di queste condizioni.

In ogni caso, la messa in atto di studi epidemiologici e di intervento, non può prescindere dalla definizione di criteri diagnostici per la presbifagia e la disfagia sarcopenica. A tal proposito, i criteri per la diagnosi di disfagia sarcopenica recentemente proposti dalla Società giapponese di Riabilitazione della Disfagia possono rappresentare un valido ausilio.

Tuttavia, per una più attenta e precisa valutazione della massa e della forza della muscolatura coinvolta nella deglutizione dell'anziano risultano indispensabili ulteriori studi.

## Bibliografia

- 1 Wakabashi H. *Presbyphagia and sarcopenic dysphagia: association between aging, sarcopenia, and deglutition disorders*. The Journal of Frailty & Aging 2014;3:97-103.
- 2 Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. *Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People*. Age Ageing 2010;39:412-23.
- 3 Tamura F, Kikutani T, Tohara T, et al. *Tongue thickness relates to nutritional status in the elderly*. Dysphagia 2012;27:556-61.
- 4 Feng X, Todd T, Lintzenich CR, et al. *Aging-related geniohyoid muscle atrophy is related to aspiration status in healthy older adults*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2013;68:853-60.
- 5 Butler SG, Stuart A, Leng X, et al. *The relationship of aspiration status with tongue and handgrip strength in healthy older adults*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2011;66:452-8.
- 6 Kuroda Y, Kuroda R. *Relationship between thinness and swallowing function in Japanese older adults: implications for sarcopenic dysphagia*. J Am Geriatr Soc 2012;60:1785-6.
- 7 Speyer R. *Oropharyngeal dysphagia – Screening and assessment*. Otolaryngol Clin N Am 2013;46:989-1008.
- 8 Kertscher B, Speyer R, Palmieri M, et al. *Bedside screening to detect oropharyngeal dysphagia in patients with neurological disorders: an updated systematic review*. Dysphagia 2014;29:204-12.
- 9 PDTA disfagia. ARESS Regione Piemonte 2013.
- 10 Calvani R, Miccheli A, Landi F, et al. *Current nutritional recommendations and novel dietary strategies to manage sarcopenia*. The Journal of Frailty & Aging 2013;2:38-53.
- 11 Wakabayashi H, Sakuma K. *Rehabilitation nutrition for sarcopenia with disability: a combination of both rehabilitation and nutrition care management*. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2014;5:269-77.

## Post stroke e rischio sarcopenia

**Roberto Aquilani<sup>1</sup>,  
Manuela Verri<sup>1</sup>,  
Maurizia Dossena<sup>1</sup>,  
Federica Boschi<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Dipartimento di Biologia e Biotecnologie  
"Lazzaro Spallanzani", Università di Pavia;

<sup>2</sup> Dipartimento di Scienze del Farmaco,  
Università di Pavia

L'ictus secondario a lesione ischemica o emorragica del cervello è la principale causa di disabilità nella popolazione adulta. Circa un terzo dei soggetti che sopravvivono a un anno dopo l'evento acuto rimane permanentemente disabile <sup>1</sup>. Circa due terzi dei pazienti non recuperano completamente dopo l'ictus acuto <sup>1</sup>, mentre un terzo non riesce a camminare senza assistenza <sup>1</sup>.

Il principale tessuto responsabile della disabilità fisica post-ictus, in ultima analisi, è il tessuto muscolare le cui alterazioni (Tab. I) sono il risultato di meccanismi centrali, di fattori sistemici innescati dalla malattia, di complicazioni (Tab. II). I cambiamenti muscolari, alla fine, si traducono in perdita di massa (atrofia) e funzione (riduzione della forza), la cui combinazione configura la sarcopenia <sup>8</sup>.

In sintesi, dopo l'ictus la parte corporea paralizzata del paziente risulta praticamente priva di movimento attivo per cui la sua muscolatura va incontro a disuso con conseguente riduzione della massa muscolare fino a instaurarsi una franca atrofia. All'atrofia da disuso concorre anche la immobilità del paziente a letto per diverse settimane (o mesi). Il cambiamento della muscolatura non riguarda solo la sua massa, ma anche la composizione delle sue fibre. Vi è una atrofia delle fibre muscolari di tipo I, per cui si riduce la capacità ossidativa della muscolatura. Al contrario si verifica un aumento delle fibre muscolari di tipo IIA, a contrazione veloce. Il cambiamento di distribuzione di fibre peggiora il deficit di deambulazione derivante dalla plegia dell'arto; di conseguenza il paziente riduce ulteriormente la sua attività motoria, diminuendo ancora di più lo stato funzionale muscolare.

Un'eventuale infiltrazione grassa dei muscoli plegici contribuisce a ridurre la capacità contrattile del tessuto muscolare.

Sotto il profilo biochimico e metabolico, l'atrofia muscolare è causata principalmente (anche se non esclusivamente) dalla riduzione delle sintesi proteiche, dall'aumento della distruzione delle proteine (proteolisi), dallo stress ossidativo, tutti aspetti che potenzialmente potrebbero venire modificati dalla nutrizione.

Sembra che sia l'aumento di velocità della proteolisi più che la riduzione dell'attività di sintesi proteica a essere responsabile dell'atrofia muscolare.

Lo stress ossidativo è una condizione metabolica cellulare determinata dalla eccessiva produzione di radicali liberi che porta a depauperamento di composti antiossidanti. I radicali liberi, non più neutralizzati, inducono distruzione delle componenti cellulari (tra cui DNA e la membrana cellulare) e degradazione delle proteine.

La sarcopenia causata da ictus può sommarsi a uno stato sarcopeni-

**CORRISPONDENZA**

Federica Boschi  
federica.boschi@unipv

**Tabella I.** Cambiamenti muscolari causati dalla malattia cerebrovascolare acuta.

1. Cambiamenti del fenotipo di fibre dell'arto colpito dalla lesione centrale <sup>1</sup>
2. Aumentata deposizione di grasso intramuscolare (miosteatosi) con sostituzione del tessuto muscolare <sup>1</sup>
3. Spasticità <sup>1</sup>
4. Disuso <sup>1</sup>
5. Condizione di non carico muscolare <sup>1</sup>
6. Riduzione del letto capillare e inadeguata utilizzazione del glucosio <sup>11</sup>
7. Disfunzione dell'endotelio <sup>12</sup>

co, preesistente la malattia cerebrale, e frequentemente riscontrato nell'anziano "sano". Infatti la sarcopenia può riguardare il 20% degli anziani sotto i 70 anni, fino ad arrivare al 40% negli ultraottogenari <sup>3</sup>. D'altra parte l'ictus è una malattia soprattutto dell'età anziana.

Aspetto particolarmente rilevante per la pratica clinica, la sarcopenia specie se combinata (cioè ictus+sarcopenia preesistente l'ictus) rappresenta un fattore di rischio indipendente di sviluppo di disfagia <sup>4</sup>. Da quanto sopra descritto, risulta facilmente comprensibile come clinicamente la copresenza di emiplegia/emiparesi e di sarcopenia nell'anziano possa essere devastante per la residua autonomia fisica del paziente <sup>5</sup> e pregiudizievole per la sopravvivenza.

È quindi sorprendente l'assenza della tematica delle alterazioni metaboliche muscolari nelle linee guida sia neuroriabilitative sia nutrizionali <sup>6</sup> per la gestione dell'ictus, soprattutto in soggetti nella fase subacuta della malattia (entro 3 mesi dall'evento acuto).

Due recenti, contemporanei, indipendenti indagini, una condotta su un modello animale (topi) <sup>7</sup> di ostruzione acuta dell'arteria media cerebrale, l'altro di tipo clinico <sup>1</sup>, hanno documentato che l'evento lesivo cerebrale causa immediatamente un intenso ipercatabolismo muscolare (modello animale) che permane nella fase subacuta della malattia (uomo).

È utile descrivere i risultati più significativi delle due ricerche le quali documentano che l'ipercatabolismo muscolare, quando non corretto terapeuticamente, è il processo metabolico che causa sarcopenia.

**A.** Ipercatabolismo muscolare acuto nel modello animale <sup>7</sup>.

Nel topo l'occlusione acuta dell'arteria media cerebrale ha causato:

- perdita di peso dovuta a riduzione sia del tessuto adiposo che di quello magro;
- perdita di massa muscolare non solo dell'arto divenuto paretico ma anche dell'arto non paretico;
- riduzione della massa del miocardio.

**Tabella II.** Principali meccanismi responsabili dei cambiamenti muscolari in soggetti con esiti di ischemia/emorragia cerebrale.

1. Interruzione dei segnali nervosi dal cervello ai muscoli (denervazione) <sup>1</sup>
2. Fattori sistemici innescati dalla malattia
a. Stato infiammatorio sistemico <sup>13</sup>
b. Alterazioni ormonali a prevalenza catabolica <sup>14</sup>
c. Riduzione degli introiti nutrizionali <sup>1</sup>
d. Immobilità <sup>15</sup>
3. Complicazioni
a. Soprattutto infezioni <sup>1</sup>

L'indagine biochimica muscolare ha evidenziato:

- potenziamento dei processi proteolitici e dell'apoptosi cellulare. Una significativa correlazione positiva è stata osservata tra dimensione dell'infarto cerebrale e attività proteolitica muscolare nell'arto paretico, ma non in quello non paretico.

In sintesi, i risultati evidenziano che l'ictus acuto induce una iperattivazione dei processi catabolici muscolari non solo dell'arto paretico ma anche di quello non paretico e persino del cuore.

**B.** L'ipercatabolismo muscolare in pazienti con ictus in fase subacuta <sup>1</sup>.

In una popolazione di soggetti con esiti di ischemia (57,9% dei pazienti) o di emorragia (42,1%) cerebrale, in fase subacuta (< 3 mesi dall'evento acuto), è stata trovata una differenza negativa artero-venosa (A-V) dell'aminoacido essenziale fenilalanina nell'arto superiore non paretico a indicare che fenilalanina muscolare veniva rilasciata in quantità maggiore di quella che arrivava nel muscolo col sangue arterioso (A). La differenza negativa A-V della fenilalanina è indice di prevalenza di attività proteolitica su quella di sintesi proteica. Al contrario un valore positivo di A-V indica una prevalenza di attività anabolica del metabolismo proteico muscolare.

L'indagine ha quindi evidenziato che, a distanza di settimane/mesi dall'evento acuto, l'arto non interessato dalla paralisi è sede di intensa attività catabolica muscolare, in accordo con quanto sperimentalmente osservato nei topi <sup>7</sup>.

L'ipercatabolismo dell'arto "sano" è causato dallo stato infiammatorio persistente, dall'immobilizzazione del paziente, dal non uso dell'arto, dalla malnutrizione, tutte condizioni presenti nella popolazione studiata.

**C.** È possibile ridurre/annullare l'ipercatabolismo muscolare e ridurre il rischio sarcopenia conseguente a ictus?

L'indagine condotta su modello animale <sup>7</sup> ha eviden-

ziato che il calo di peso e il deterioramento muscolare in fase acuta non venivano corretti né da aumentati introiti calorici, né da terapia beta-bloccante, né dalla profilassi antibiotica delle infezioni.

Al contrario l'indagine clinica<sup>1</sup> ha documentato che la somministrazione giornaliera per poco più di un mese di una miscela di amino acidi essenziali (AAE) (Aminotrofic®) ha indotto una positivizzazione della differenza A-V fenilalanina dell'arto non plegico, a indicare un viraggio del metabolismo proteico muscolare da prevalente attività catabolica pre-trattamento ad attività anabolica associata al trattamento.

Nel gruppo con placebo la A-V di fenilalanina dell'arto non plegico è rimasta praticamente invariata denunciando la persistenza nel tempo del deterioramento muscolare dell'arto "sano".

Questo studio documenta la presenza di ipercatabolismo muscolare dell'arto cosiddetto "sano", a un mese dall'evento acuto. In base a quanto riportato nelle tabelle 1 e 2, nell'ictus subacuto, l'ipercatabolismo muscolare è una conseguenza delle alterazioni infiammatorie e metaboliche innescate dall'ictus.

La ricerca offre importanti informazioni pratiche.

*Una prima ricaduta clinica* derivante dai risultati dello studio è che l'arto "sano" di un paziente con ictus non è sano ma è, al contrario, sede di attività ipercatabolica che, se non corretta, induce riduzione di massa e funzione della muscolatura.

L'alterazione del metabolismo muscolare ha un impatto negativo sulle capacità funzionali residue e sulla sopravvivenza del paziente con ictus. Infatti i soggetti con deterioramento muscolare hanno un precario controllo metabolico del glucosio, un aumento del rischio di osteoporosi, responsabile a sua volta di fratture del femore e di cadute, un decondizionamento delle funzioni cardiovascolari, e una più accentuata disabilità, in particolare del cammino. In breve, in un soggetto emiplegico per ictus le alterazioni metabolico-funzionali a carico dell'arto ritenuto "sano" hanno il significato di ridurre ancora di più l'autonomia motoria residua del paziente e di mettere a rischio la sopravvivenza stessa del paziente.

Di conseguenza, riconoscere e trattare il deterioramento muscolare dell'arto "sano" il più precocemente possibile è della massima importanza per conservare la residua autonomia del paziente.

*Una seconda ricaduta operativa* dello studio è che è possibile riconvertire l'ipercatabolismo muscolare in anabolismo muscolare supplementando i pazienti con AAE liberi, cioè dati con formula farmaceutica, al fine di prevenire o correggere le alterazioni metaboliche sottese alla sarcopenia.

*Una terza ricaduta operativa* è che il paziente, a più di 2 mesi dall'evento acuto, se non supplementato con AAE liberi, continua a perdere massa muscolare.

Lo studio documenta anche che la supplementazione con AAE induce un ingresso nel muscolo del 49% degli amino acidi arteriosi.

L'effetto positivo della supplementazione con AAE è dovuto all'attività di AAE di indurre le sintesi proteiche e, contemporaneamente, di ridurre la degradazione delle proteine.

Per quanto riguarda il meccanismo di induzione delle sintesi proteiche, tra gli AAE, quelli ramificati (leucina, isoleucina, valina) funzionano sia come substrati metabolici sia come segnale anabolico per il muscolo. La cronica supplementazione con leucina stimola le sintesi proteiche nel post-pasto nel muscolo, nel fegato, nel tessuto adiposo.

L'ingestione di AAE stimola le sintesi proteiche anche nel soggetto allettato.

Vari meccanismi vengono attivati dagli AAE per indurre le sintesi proteiche: influenza sulla trascrizione e traslazione genetica, stimolazione dell'Insulin-Growth Factor I (IGF-I), modulazione del segnale mTOR, riduzione della insulino-resistenza e del rapporto  $TNF\alpha/IGF-1$ .

Relativamente alla degradazione proteica, gli AAE esercitano un potente effetto antiproteolitico. Gli amino acidi ramificati immediatamente dopo essere stati ingeriti sopprimono la degradazione delle proteine contrattili (miofibrille).

*Una quarta ricaduta operativa* che, pur indirettamente, viene dallo studio è relativa alla superiorità anabolica, quindi antisarcopenia, degli AAE supplementati in forma libera rispetto agli AAE contenuti nelle proteine ingerite con i pasti. Infatti è stato dimostrato che al fine dell'induzione delle sintesi proteiche, la velocità di aumento nel plasma di AAE dopo loro ingestione è più importante della disponibilità intramuscolare degli stessi amino acidi. Ciò sembra dovuto alla non responsività dei processi di sintesi proteica muscolare dopo 2 ore e mezza dall'ingestione di AAE. La velocità di raggiungimento del picco di concentrazione plasmatica degli AAE dopo ingestione è maggiore quando gli AAE vengono dati liberi rispetto a quando vengono forniti dalle proteine.

Un nostro precedente studio ha documentato che dopo ingestione di 8 g AAE il picco di concentrazione ematica veniva raggiunto entro 40 minuti nei soggetti giovani ed entro 90 minuti, nei soggetti anziani (> 65 anni)<sup>8</sup>.

D. Gli AAE liberi riducono l'infiammazione sistemica nell'ictus subacuto.

Come riportato in Tabella II, l'ictus acuto induce uno stato infiammatorio sistemico e alterazioni dell'immu-

nità cellulare responsabile a livello muscolare della attività ipercatabolica.

In una recentissima ricerca <sup>9</sup> è stato evidenziato che nell'ictus subacuto (entro 3 mesi dall'evento acuto) lo stato infiammatorio sistemico è meglio espresso dal rapporto neutrofililinfociti ematici (N/L) rispetto a quando indicato dalla proteina C reattiva o dalla stessa citochina IL-6.

Più alto è il rapporto N/L, maggiori sono i processi infiammatori in corso. Più è basso il rapporto N/L, maggiori sono i processi riparativi cellulari e tissutali. Importanti sono risultate le correlazioni fra N/L e le funzioni neuromotorie. Infatti quanto maggiore era il rapporto, tanto maggiore erano la riduzione della capacità fisica e la severità della disfagia.

È stato trovato che l'aumento nel tempo dei linfociti ematici correlava positivamente con il recupero della facoltà di deglutizione <sup>9</sup>.

Gli AAE possono positivamente influenzare sia cellule immunologiche del sangue che i processi di neuro riparazione, per mezzo di diversi meccanismi.

Un meccanismo è che gli AAE riescono in modo diretto a indurre le sintesi proteiche essenziali per la proliferazione e la duplicazione dei linfociti circolanti <sup>10</sup>, quindi per l'aumento del denominatore del rapporto N/L.

Un aspetto particolarmente importante da considerare nella pratica clinica è che la combinazione di AAE + riduzione di N/L + recupero neuromotorio è importante anche per il recupero dell'attività muscolare periferica e quindi per la conservazione del trofismo muscolare. AAE influenza il recupero neuromotorio con un meccanismo centrale migliorando la neuro riparazione e la neuro rigenerazione. Infatti, lo stato anabolico generale indotto da AAE è di importanza determinante per il rimodellamento e la funzione cerebrale. Gli AAE possono favorire il recupero cerebrale anche con meccanismo di induzione della produzione di *Insulin-Like Growth Factor-I* (IGF-I). Questo ormone è un potente fattore di sopravvivenza di neuroni, oligodendrociti, ha effetti mitogenici ed è un fattore critico dello sprouting neuronale post-ischemico e della rigenerazione assonale.

## Bibliografia

- 1 Aquilani R, Boselli M, D'Antona G, et al. *Unaffected arm muscle hypercatabolism in dysphagic subacute stroke patients: the effects of essential amino acid supplementation*. Biomed Res Int 2014;2014:964365.
- 2 Scherbakov N, von Haehling S, Anker SD, et al. *Stroke induced Sarcopenia: muscle wasting and disability after stroke*. Int J Cardiol 2013;170:89-94.
- 3 Barbe C, Puisieux F, Jansen I, et al. *Improvement of cognitive function after pacemaker implantation in very old persons with bradycardia*. J Am Geriatr Soc 2002;50:778-80.
- 4 Maeda K, Akagi J. *Sarcopenia is an independent risk factor of dysphagia in hospitalized older people*. Geriatr Gerontol Int. 2015 Mar 21.
- 5 Morley JE, Vellas B, van Kan GA, et al. *Frailty consensus: a call to action*. J Am Med Dir Assoc 2013;14:392-7.
- 6 Volkert D, Berner YN, Berry E, et al. *ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Geriatrics*. Clin Nutr 2006;25:330-60.
- 7 Springer J, Schust S, Peske K, et al. *Catabolic signaling and muscle wasting after acute ischemic stroke in mice: indication for a stroke-specific sarcopenia*. Stroke 2014;45:3675-83.
- 8 Condino AM, Aquilani R, Pasini E, et al. *Plasma kinetic of ingested essential amino acids in healthy elderly people*. Aging Clin Exp Res 2013;25:711-4.
- 9 Aquilani R, Emilio B, Dossena M, et al. *Correlation of deglutition in subacute ischemic stroke patients with peripheral blood adaptive immunity. Essential amino acid improvement*. Int J Immunopathol Pharmacol 2015;28:576-83.
- 10 Roth E. *Immune and cell modulation by amino acids*. Clin Nutr 2007;26:535-44.
- 11 Prior SJ, McKenzie MJ, Joseph LJ, et al. *Reduced skeletal muscle capillarization and glucose intolerance*. Microcirculation 2009;16:203-12.
- 12 Scherbakov N, Sandek A, Martens-Lobenhoffer J, et al. *Endothelial dysfunction of the peripheral vascular bed in the acute phase after ischemic stroke*. Cerebrovasc Dis 2012;33:37-46.
- 13 Aquilani R, Boselli M, Paola B, et al. *Is stroke rehabilitation a metabolic problem?* Brain Inj 2014;28:161-73.
- 14 Aquilani R, Galli M, Guarnaschelli C, et al. *Prevalence of malnutrition and inadequate food intake in self-feeding rehabilitation patients with stroke*. Europa Medicophysica 1999;35:75-81.
- 15 Kortebein P, Ferrando A, Lombeida J, et al. *Effect of 10 days of bed rest on skeletal muscle in healthy older adults*. JAMA 2007;297:1772-4.

### DA RICORDARE

Ambedue le ricerche (clinica <sup>1</sup> e sperimentale <sup>7</sup>) dimostrano che sia la fase acuta che quella subacuta dell'ictus sono caratterizzate da ipercatabolismo sistemico e muscolare

Il deterioramento muscolare interessa anche l'arto non plegico. Nell'operatività clinica quotidiana i due studi suggeriscono la necessità di diagnosticare il più precocemente possibile nel paziente con ictus le alterazioni metaboliche sistemiche e muscolari in modo da intervenire al fine di ridurre o eliminare il rischio di sviluppo di sarcopenia

La somministrazione giornaliera per almeno un mese di aminoacidi essenziali è in grado di prevenire e correggere il deterioramento dei muscoli dell'emisoma non plegico

# Dieta chetogenica e chirurgia bariatrica

Andrea Pezzana<sup>1</sup>,  
Luisa Amerio<sup>2</sup>,  
Giuseppe Fatati<sup>3</sup>,  
Michela Zanardi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> SoSD Dietetica e Nutrizione Clinica, Ospedale San Giovanni Bosco, Torino;

<sup>2</sup> Direttore SOC Dietetica e Nutrizione Clinica, Ospedale Cardinal Massaia, Asti;

<sup>3</sup> Presidente Fondazione ADI

## PAROLE CHIAVE

Dieta chetogenica, chirurgia bariatrica

## Introduzione

Secondo i dati forniti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, a partire dal 1980 il numero di persone obese nel mondo appare raddoppiato e, a oggi, 200 milioni di uomini e circa 300 milioni di donne risultano obesi, ovvero con *body mass index* (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

L'obesità si associa a un aumentato rischio di mortalità e di morbilità, quali il diabete tipo 2, l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia e la sindrome delle apnee notturne, nonché a patologie psichiatriche<sup>1</sup>.

La terapia medica, che prevede un percorso dietoterapico eventualmente associato a terapia comportamentale o a farmacoterapia, induce una percentuale di decremento ponderale di circa il 5-10% e un miglioramento delle morbidità obesità-associate, soprattutto cardiovascolari. Nel paziente severamente obeso (BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>), quando non sussistono complicanze perioperatorie, è però spesso necessario ricorrere alla chirurgia bariatrica, attualmente riconosciuta come terapia dai risultati ottimali e di lunga durata.

L'opzione chirurgica può essere considerata anche nella media obesità (BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>), solo in casi ben selezionati, se associata a elevato rischio di mortalità cardiovascolare, conseguente a diabete tipo 2 non compensato e a patologie cardiometaboliche, condizioni che possono migliorare o, presumibilmente, guarire con il decremento ponderale<sup>2</sup>.

È candidato alla chirurgia bariatrica anche il paziente che ha fallito con le precedenti terapie mediche proposte, disponibile al follow-up post chirurgico, non affetto da gravi patologie psichiatriche o dipendenze tali da compromettere l'outcome finale e la cui obesità non è conseguenza di endocrinopatie<sup>3</sup>.

## Il ruolo terapeutico delle diete chetogeniche

La Fondazione ADI ha già promosso un documento di posizione<sup>4</sup> nel 2014 per chiarire alcune premesse fisiologiche, indicazioni e controindicazioni della dieta chetogenica.

Rimandando al citato documento, si ricorda brevemente che un'importante restrizione calorica, prevalentemente basata sulla riduzione dell'apporto di carboidrati, promuove la mobilizzazione dei lipidi dai depositi corporei e ne stimola l'ossidazione a scopo energetico a seguito della modificazione del rapporto tra insulina e glucagone circolanti.

L'elevata disponibilità di acetil-Co-A viene utilizzata per la produzione di corpi chetonici, che diventano contemporaneamente substrato energetico e importanti stimolatori della sazietà a livello del sistema nervoso centrale.

## CORRISPONDENZA

Andrea Pezzana  
andrea.pezzana@unito.it

Ribadendo l'indicazione a questo tipo di approccio terapeutico nelle sole situazioni di obesità grave o complicata (da ipertensione, OSAS, sindrome metabolica e osteo-artropatie severe), si delinea l'ambito della chirurgia bariatrica, e in particolare del trattamento pre-operatorio, come ambito ottimale.

Può infatti costituire un "banco di prova" rispetto all'aderenza del paziente a regimi dietetici ben definiti, rinforzare la motivazione al trattamento con fattori motivazionali positivi e contribuire alla riduzione dei rischi operatori, come verrà meglio evidenziato in seguito. Anche in questo ambito vanno però rispettate le controindicazioni assolute (insufficienza epatica e renale, diabete tipo 1, cardiopatia severa di recente insorgenza).

Il protocollo dovrà basarsi su apporti glucidici compresi tra 30 e 50 g, con periodo massimo di induzione di chetosi programmato su 2-4 settimane e graduale risalita con 2-3 step di 2 settimane ciascuna <sup>5</sup>. Si dovrà pertanto prevedere l'avvio della dieta chetogenica a circa 2-3 mesi dalla data prevista di intervento di chirurgia bariatrica, prevedendo un periodo di *low-calorie diet* non chetogenica nell'immediato pre-operatorio.

## Chirurgia bariatrica e dieta chetogenica: punti di forza e criticità

Prima di affrontare l'intervento chirurgico, indipendentemente dalla tecnica scelta, è prioritaria una rapida perdita di peso corporeo, poiché il BMI è significativamente associato a un aumento sia della morbilità, che della mortalità chirurgiche. Un calo ponderale pari al 10% del peso corporeo migliora la performance cardiorespiratoria e il profilo glicemico, con conseguente riduzione del rischio anestesilogico e trombo embolico; inoltre, contrasta lo stato di infiammazione cronica propria dell'obesità <sup>6</sup>. La perdita di peso pre-operatoria può anche essere identificata come fattore prognostico positivo per il calo ponderale nel post operatorio, in quanto presuppone che i pazienti maggiormente complianti alla dietoterapia preintervento aderiranno meglio ai protocolli clinici post-chirurgici. Evidenze scientifiche, inoltre, dimostrano come la diminuzione del volume epatico e della steatoepatite, nonché quella del tessuto adiposo viscerale, omentale e toracico, risultato della dieta a cui vengono sottoposti i pazienti obesi nel periodo preoperatorio, rendono più agevole l'intervento chirurgico: sono stati riportati una più breve durata della procedura, una minor incidenza di sanguinamento intraoperatorio e un rischio inferiore di complicanze nell'immediato post-operatorio, quali la

deiscenza anastomotica <sup>7</sup>. L'epatomegalia, in particolare, aumenta del 20% le difficoltà tecniche dell'intervento chirurgico in laparoscopia, oltre che essere la causa più comune della conversione in open, soprattutto per gli interventi di bypass e di bendaggio gastrico <sup>8</sup>.

La letteratura scientifica è ancora alquanto avara di evidenze su quale regime dietetico è meglio prescrivere nel preoperatorio. Sicuramente sono state proposte terapie dietetiche le più varie con lo scopo di ottenere il decremento ponderale auspicato:

- la *low-calorie diet* (LCD), ovvero una dieta che apporta 800-1200 kcal/die;
- la *very low-calorie diet* (VLCD) che prevede un intake calorico giornaliero non superiore a 600 kcal e di cui la dieta chetogenica è una variante;
- la dieta ipocalorica associata al posizionamento del palloncino intragastrico nelle obesità con BMI  $\geq 50$ -60 kg/m<sup>2</sup>.

Le evidenze scientifiche dimostrano come quest'ultimo riduca le complicanze intraoperatorie negli interventi di bendaggio gastrico <sup>9</sup>, mentre la VLCD induca una perdita di peso rapida, a basso costo e con minori effetti collaterali del palloncino intragastrico <sup>10</sup>. Inoltre, viene riportato che nell'80% dei casi la VLCD diminuisce il volume epatico solo dopo due settimane di regime dietetico <sup>11</sup>. Allo stato attuale, invece, un solo studio ha valutato la compliance, la sicurezza e l'efficacia della dieta chetogenica nel preoperatorio in pazienti candidati alla chirurgia bariatrica, dieta chetogenica che ha sempre più sostenitori tra gli addetti ai lavori: i corpi chetonici contrastano l'insulino-resistenza, il danno da radicali liberi e l'ipossia, condizioni che coesistono nel grave obeso. Inoltre, la dieta chetogenica ha il vantaggio di aumentare il senso di sazietà e conseguentemente la compliance, indurre una maggiore e più veloce perdita di peso, soprattutto di massa grassa e preservare la massa magra rispetto alle diete a basso contenuto in grassi <sup>12 13</sup>. Inoltre, è stata dimostrata una perdita di peso superiore al 10% in due mesi nel 96% di pz sottoposti a questo regime dietetico rispetto al 3,8% della popolazione a cui è stata prescritta una LCD <sup>14</sup>. La particolarità di questo studio, oltre che per la sua originalità, sta nell'aver proposto sequenzialmente tre regimi dietetici differenti per un periodo complessivo di trattamento di 30 giorni: nei primi 10 giorni dieta chetogenica, nei 10 giorni successivi VLCD e negli ultimi 10 giorni e fino all'intervento LCD <sup>13</sup>. In tutti i pazienti che hanno completato lo studio si è assistito a una diminuzione del peso corporeo, dell'indice di massa corporea, della circonferenza vita e della circonferenza del collo; nei pazienti arruolati affetti da diabete tipo 2 si è ottenuto un miglioramento del compenso glicemico, tanto che si è provveduto a modificare, riducendola, la terapia ipoglicemizzante.

La scelta di inserire una dieta chetogenica nel periodo iniziale dello studio e di una LCD al termine, ovvero nell'immediato preoperatorio, riconosce due sostanziali motivazioni. Con la LCD prescritta fin dall'inizio non si sarebbero ottenuti in tempi rapidi i risultati in termini di calo ponderale che si sono raggiunti con la dieta chetogenica. Questa dieta, però, in quanto non scevra da alterazioni metaboliche è controindicata nei giorni precedenti l'intervento chirurgico ed è ciò che viene sottolineato in questo studio di tipo osservazionale e condotto su un limitato numero di pazienti. Pertanto, nonostante i promettenti risultati, sono necessarie ulteriori conferme sull'utilizzo della dieta chetogenica nell'ambito della chirurgia bariatrica.

Sappiamo, infatti, che la dieta chetogenica è sicura in un contesto non chirurgico, ma nell'immediato preoperatorio è necessario considerare alcuni aspetti, primo tra tutti l'aumento dello stress ossidativo indotto dallo stato catabolico conseguente al severo regime dietetico, ciò che può impattare negativamente sull'outcome chirurgico. Inoltre, la dieta chetogenica, che utilizza esclusivamente substrati proteici, produce una risposta adattativa in molti organi con modificazioni fisiologiche potenzialmente dannose nel periodo preoperatorio, al contrario della più che dimostrata efficacia e sicurezza dell'utilizzo dei carboidrati che sono in grado di ridurre lo stress perioperatorio. In particolare, il carico di carboidrati nel preoperatorio riduce il vomito e la nausea nell'immediato postoperatorio, nonché il dolore, la diarrea e le vertigini; inoltre, il rischio di deiscenze anastomotiche diminuisce in modo significativo<sup>15</sup>. I carboidrati somministrati nell'immediato pre-intervento attenuano l'insulino-resistenza postoperatoria di circa il 50%, riducono le perdite di azoto e di massa magra, preservano la massa e la funzionalità muscolare<sup>16,17</sup>. Da queste premesse si va delineando l'indicazione alla prescrizione di una dieta chetogenica nel paziente obeso candidato a chirurgia bariatrica, valutandone attentamente i rischi e i benefici, tenendo presente che lo scopo di questo regime dietetico è soprattutto quello di ottenere un decremento ponderale rapido, ma significativo, al fine di ridurre i rischi anestesiológico e perioperatorio.

## Conclusioni

La dieta chetogenica si configura come un ulteriore importante strumento di preparazione del paziente candidato alla chirurgia bariatrica, per le molteplici potenzialità evidenziate a livello clinico e metabolico. I dati di letteratura, anche se concordi, sono però ancora scarsi e si auspica la prosecuzione di trials clinici randomizzati su questo tipo di casistica.

## Bibliografia

- 1 Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, et al. *Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient – 2013 Update: Cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery*. Obesity (Silver Spring) 2013;21:S1-27.
- 2 Buchwald H, Ikramuddin S, Dorman RB, et al. *Management of the metabolic/bariatric surgery patient*. Am J Med 2011;124:1099-105.
- 3 Linee Guida SICOB 2008.
- 4 Pezzana A, Amerio ML, Fatati G, et al. *La dieta chetogenica*. ADI 2014;2:38-43.
- 5 Westman EC, Feinman RD, Mavropoulos JC, et al. *Low-carbohydrate nutrition and metabolism*. Am J Clin Nutr 2007;86:276-84.
- 6 Tarnoff M, Kaplan LM, Shikora S. *An evidence-based assessment of preoperative weight loss in bariatric surgery*. Obes Surg 2008;18:1059-61.
- 7 Alvarado R. *The impact of preoperative weight loss in patients undergoing laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass*. Obes Surg 2005;15:1282-6.
- 8 Van Nieuwenhove Y, Dambrauskas Z, Campillo-Soto A, et al. *Preoperative very low-calorie diet and operative outcome after laparoscopic gastric bypass*. Arch Surg 2011;146:1300-5.
- 9 Busetto L, Segato G, De Luca M, et al. *Preoperative weight loss by intragastric balloon in super-obese patients treated with laparoscopic gastric banding: a case control study*. Obes Surg 2004;14:671-6.
- 10 Adrianzén Vargas M, Cassinello Fernández N, Ortega Serrano J. *Preoperative weight loss in patients with indication of bariatric surgery: which is the method?* Nutr Hosp 2011;26:1227-30.
- 11 Colles SL, Dixon JB, Marks P, et al. *Preoperative weight loss with a very low-energy diet: quantification of changes in liver and abdominal fat by serial imaging*. Am J Clin Nutr 2006;84:304-11.
- 12 McClernon FJ, Yancy WS Jr, Eberstein JA, et al. *The effects of a low-carbohydrate ketogenic diet and a low-fat diet on mood, hunger and other self-reported symptoms*. Obesity 2007;15:182-7.
- 13 Leonetti F, Campanile FC, Coccia F, et al. *Very Low-carbohydrates ketogenic diet before bariatric surgery: prospective evaluation of a sequential diet*. Obes Surg 2015;25:64-71.
- 14 Moreno B, Bellido D, Sajoux I, et al. *Comparison of a very low-calorie-ketogenic diet with a standard low-calorie diet in the treatment of obesity*. Endocrine 2014;47:793-805.
- 15 Gustafsson UO, Hausel J, Thorell A, et al. *Adherence to the Enhanced Recovery After Surgery Protocol and Outcomes After Colorectal Cancer Surgery*. Clin Nutr 2012;31:783-800.
- 16 Crowe PJ, Dennison A, Royle GT. *The effect of preoperative glucose loading on postoperative nitrogen metabolism*. Br J Surg 1984;71:635-7.
- 17 Yuill KA, Richardson RA, Davidson H, et al. *The administration of an oral carbohydrate-containing fluid prior to major elective upper-gastrointestinal surgery preserves skeletal muscle mass postoperatively: a randomised clinical trial*. Clin Nutr 2005;24:32-7.

**Marco Buccianti** <sup>1</sup>,  
**Cinzia Baldo** <sup>2</sup>,  
**Elena D'Ignazio** <sup>3</sup>,  
**Anna Rita Sabbatini** <sup>4</sup>,  
**Filippo Valoriani** <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Dietista, Docente IIS "B. Lotti" Massa Mm., Consigliere Nazionale ADI;

<sup>2</sup> Dietista, Istituti Clinici di Perfezionamento Milano, probiviro ADI, Milano;

<sup>3</sup> Dietista libero professionista, Ospedale privato accreditato "Villa Igea", Forlì, Consigliere Regionale ADI, Sezione Emilia-Romagna;

<sup>4</sup> Dietista, Coordinatore Unità Tecnica dietisti dietetica e nutrizione clinica, Istituto Europeo di Oncologia Milano, Tesoriere Nazionale ADI

<sup>5</sup> Dietista, SDD malattie del metabolismo e nutrizione clinica, AOU Policlinico di Modena, Consigliere Regionale ADI, Sezione Emilia Romagna;

#### PAROLE CHIAVE

Calcio, oligoelemento, minerale, fabbisogno, carenza, fonti alimentari, funzioni, dieta, tossicità, LARN

## Il ruolo nutrizionale del calcio

### Introduzione e funzioni nell'organismo

Il calcio (Ca) è il minerale più abbondante dell'organismo umano. Il 99% è depositato a livello dello scheletro e dei denti. Svolge due funzioni essenziali: è parte integrante della struttura dell'osso al quale conferisce rigidità, consente l'innesto dei muscoli su di esso e rappresenta la più importante riserva corporea prontamente disponibile di questo minerale. Il restante 1% circola nei fluidi extracellulari e intracellulari, svolgendo un ruolo cruciale nel mantenimento della pressione arteriosa, nel processo della coagulazione nonché nella contrattilità muscolare, nella trasmissione degli impulsi nervosi e nella sintesi endogena di alcuni ormoni o enzimi <sup>19</sup>.

Per quanto riguarda la massa ossea, questa viene accumulata entro i primi 18-20 anni di vita. Se in questa fase l'assunzione di Ca è insufficiente, lo spessore dell'osso corticale risulterà minore, le trabecole saranno più sottili e in numero ridotto, mentre l'accrescimento longitudinale e la sezione finale dell'osso non risulteranno compromesse. Durante la terza decade, l'accrescimento longitudinale e trasversale termina e il ciclo di rimodellamento rallenta, ma il bilancio del Ca rimane positivo, fino a raggiungere il picco di massa ossea (massimo valore potenziale di massa ossea geneticamente programmato). Tra i 30 e i 50 anni il rimodellamento della massa ossea è condizionato essenzialmente dall'attività fisica e dal carico meccanico. Dopo i 40 anni inizia la fisiologica deplezione in una misura di 0,2-0,5% per anno, fino alla ottava e nona decade, la quale interessa la componente proteica e quella minerale e si configura come osteoatrofia senile. Nella donna tale decremento subisce un'accelerazione fino al 2-5% per anno immediatamente prima e per i successivi 8-10 anni dopo la menopausa, per poi tornare ai livelli di normalità. Complessivamente la riduzione della massa ossea ammonta a circa il 15% del tessuto posseduto dalla donna prima della menopausa. A ragion di ciò è fondamentale un'alimentazione adeguata e il raggiungimento del picco di massa ossea per un minor rischio di fratture negli anni successivi <sup>3</sup>.

### Il bilancio del Ca: entrate, uscite e meccanismi di regolazione

Il bilancio del Ca all'interno dell'organismo è rappresentato dal risultato del suo assorbimento intestinale, dall'eliminazione fecale, dalle perdite urinarie nonché da quelle insensibili.

L'assorbimento intestinale avviene prevalentemente a livello del duo-

#### CORRISPONDENZA

Marco Buccianti  
 marcobuccianti@gmail.com

deno e nel tratto prossimale del digiuno attraverso un trasporto attivo transcellulare saturabile regolato dall'azione della 1,25(OH)<sub>2</sub> (vitamina D): il Ca entra nell'enterocita grazie all'*Epithelial Calcium Channel* presente sulla superficie cellulare dell'epitelio intestinale, viene poi veicolato dal polo apicale alla membrana basale dalla calbidina e dalla calmodulina (proteine intracellulari con sintesi vitamina D dipendente) per passare infine nel sangue capillare e nei fluidi extracellulari mediante l'intervento di una pompa per il Ca ATPasi-dipendente e, in misura minore, di una pompa sodio/Ca<sup>8</sup>.

Esistono altri due meccanismi di assorbimento: uno passivo, presente in maniera progressivamente crescente dal duodeno all'ileo, fino al colon, non saturabile, sostenuto dal gradiente elettrochimico che sfrutta la via paracellulare e in particolare le proprietà biologiche delle tight-junction e un altro noto, come "solvent drag", si associa all'ingestione di sostanze a concentrazione iperosmolare, in particolare lattosio, glucosio e cloruro di sodio<sup>1</sup>.

La quota di Ca assorbita rispetto alla quantità totale assunta con la dieta, definisce la quota frazionale: questo valore diminuisce in maniera marcata all'aumentare dell'assunzione del minerale, fino al ridursi al 5-10% per quantità maggiori ai 1000 mg/die<sup>20</sup>. L'assorbimento frazionale è maggiormente elevato nei primi anni di vita, raggiungendo (favorito dalla presenza di lattosio) valori anche del 60% nei neonati allattati al seno<sup>7</sup>. Successivamente, in età evolutiva aumenta di nuovo durante la pubertà. In età adulta è pari ad un valore medio di circa il 25-30%, almeno per quanto concerne il pattern alimentare tipico delle popolazioni occidentali, presentando comunque un notevole incremento negli ultimi due trimestri di gravidanza<sup>6</sup>. Si riduce invece con la menopausa e in età geriatrica<sup>7</sup>. A fronte del minerale che viene assorbito esiste anche un passaggio in senso inverso di Ca di origine endogena nell'intestino attraverso le secrezioni intestinali e l'esfoliazione delle cellule della mucosa.

Oltre che dalla quantità assunta attraverso la dieta, da fattori ormonali (Vitamina D ed estrogeni) e genetici (modulazione dell'attività metabolica della vitamina D), l'assorbimento frazionale del Ca dipende dalla sua quota realmente assorbibile. Per poter essere assorbito il Ca deve essere in forma solubile o legato a molecole organiche solubili: l'assorbimento aumenta se il Ca è in soluzione mentre si riduce se esso è sotto forma di sale insolubili o se complessato con altre molecole<sup>7</sup>. La maggior parte del Ca, sia di origine endogena che esogena, è eliminata attraverso le feci (fino al 75% e anche oltre se gli apporti sono particolarmente elevati), in genere complessata agli acidi biliari, acidi grassi liberi e

all'acido ossalico. Il meccanismo di eliminazione del Ca per via renale prevede che, nell'individuo adulto, circa 8-10 g/die di Ca vadano incontro a filtrazione glomerulare, per poi essere in grandissima parte riassorbiti (98-99%) a livello del tubolo renale anche mediante la regolazione esercitata da PTH, vitamina D e calcitonina<sup>7</sup> che presiedono al controllo del bilancio del Ca organico. Le perdite non apparenti di Ca hanno luogo principalmente attraverso il sudore, la caduta dei capelli e la desquamazione della cute. Esse non sono facilmente valutabili e in letteratura i dati sono molto controversi, da pochi mg/die sino a 80 mg/die<sup>20</sup>.

Secondo alcune pubblicazioni, inoltre, una dieta ricca di proteine comporterebbe però un consistente incremento della calciuria. Tale effetto è stato imputato alla necessità da parte del rene di eliminare un maggior carico di specie acide come l'acido solforico, tuttavia metanalisi più recenti concordano nell'escludere un ruolo negativo delle stesse proteine, che pur determinando, solo se assunte in eccesso, un incremento dell'escrezione urinaria di Ca, non impattano negativamente sul rapporto di input/output del minerale, sui processi di riassorbimento o formazione dell'osso e né tanto meno sul rischio di fratture<sup>2</sup>.

## Condizioni fisiologiche e fabbisogni di Ca

I livelli circolanti di Ca devono essere sempre mantenuti in uno stretto intervallo fisiologico poiché il gradiente di concentrazione presente tra i fluidi extracellulari e intracellulari è fondamentale per preservare l'integrità strutturale e funzionale delle cellule. La modulazione del bilancio del Ca è indispensabile a garantire al meglio il ruolo nutrizionale di questo minerale e la salute dell'osso<sup>17</sup>. In sintesi i fabbisogni di Ca corrispondono all'assunzione minima necessaria a garantire lo sviluppo dell'osso e la sua salute in termini di densità minerale ossea e di riduzione del rischio di fratture per gli anziani. Peraltro la definizione dei valori di riferimento per il Ca non tiene conto delle differenze di biodisponibilità fra i vari alimenti, ma prevede una stima media relativa all'assorbimento frazionale atteso per una dieta mista.

Infine è necessario considerare che la maggior parte dei dati deriva da studi di breve-medio termine in quanto la capacità di adattamento dell'organismo a ridotte assunzioni di Ca nel lungo periodo è solo parzialmente conosciuta.

All'interno della Tabella I sono riportati i fabbisogni giornalieri di Ca per la popolazione italiana sana (assunzione raccomandata per la popolazione o *population reference intake*, PRI) espressi in mg/die.

**Tabella I.** Assunzione raccomandata di Ca per la popolazione sana <sup>17</sup>.

<b>Lattanti</b>	
6-12 mesi	260 (AI – assunzione adeguata)
<b>Bambini-adolescenti (maschi e femmine)</b>	
1-3 anni	600-700
4-6 anni	900
7-10 anni	1100
<b>Maschi</b>	
11-14 anni	1300
15-17 anni	1300
<b>Femmine</b>	
11-14 anni	1300
15-17 anni	1200
<b>Adulti</b>	
<b>Maschi</b>	
18-29 anni	1000
30-59 anni	1000
60-74 anni	1200
≥ 75 anni	1200
<b>Femmine</b>	
18-29 anni	1000
30-59 anni	1000
60-74 anni	1200
≥ 75 anni	1200
<b>Gravidanza</b>	
1200	
<b>Allattamento</b>	
1000	
<b>Menopausa (in assenza di terapia estrogenica)</b>	
1200	

## Fonti alimentari di Ca e biodisponibilità

Nella dieta della popolazione italiana il latte e i suoi derivati, il cui contenuto è molto variabile in relazione al metodo di produzione e alla stagionatura, costituiscono la principale risorsa naturale di Ca, coprono infatti circa il 57% del fabbisogno <sup>17</sup>.

I gruppi alimentari di cereali e derivati, verdura e ortaggi, acqua e bevande non alcoliche permettono di coprire un ulteriore 27-30%, mentre con i gruppi frutta, carni e derivati, pesci e prodotti della pesca il 10% e infine l'1% con i gruppi uova e legumi. Il contenuto di Ca degli alimenti di origine vegetale è molto variabile ed è correlato al tipo di terreno nel

quale sono coltivati. L'acqua è un'ottima fonte di Ca. Il residuo fisso (RF) a 180° costituisce il più importante parametro di classificazione delle acque minerali, esprime la quantità di sali disciolti nell'acqua che residua dopo evaporazione. Le acque medio minerali con basso contenuto di sodio e nitrati, hanno un residuo fisso tra 500 e 1500 mg/l e sono ricche in Ca altamente biodisponibile. Per quanto riguarda le acque dell'acquedotto pubblico, si osserva un'importante variabilità legata alla localizzazione geografica. La grande quantità d'informazioni forvianti dei mass media ha portato la popolazione a intensificare il consumo indiscriminato degli integratori alimentari e a sottovalutare il ruolo protettivo della dieta equilibrata o il danno provocato dal fumo, dall'abuso di bevande alcoliche o da una vita troppo sedentaria. Solo quando sussistono condizioni di aumentata richiesta o ridotto introito è possibile ricorrere ad un uso ragionato e razionale degli integratori alimentari.

Come per altri nutrienti il concetto di biodisponibilità è definito come la quantità o la frazione di dose ingerita che viene assorbita e utilizzata. La biodisponibilità del Ca dipende da fattori endogeni ed esogeni, oltre che dal tipo di alimenti presenti nella dieta quotidianamente <sup>4</sup>, oltre ad essere direttamente proporzionale ad un elevato rapporto molecolare Ca/fosforo.

Fattori che favoriscono la biodisponibilità, oltre alla vitamina D, sono rappresentati da un normale flusso biliare, poiché i sali biliari si combinano con il Ca favorendone l'assorbimento, e da un rapporto ottimale tra Ca e fosforo nella dieta. La solubilità è migliorata dal pH acido dello stomaco. Si ritiene, inoltre, che l'assorbimento sia favorito dalla presenza contemporanea di lattosio, proteine del latte, inulina, frutto-oligosaccaridi (FOS) e galatto-oligosaccaridi (GOS) <sup>16</sup>.

Esistono, però, fattori inibenti l'assorbimento come l'acido fitico, l'acido ossalico e gli acidi uronici.

Tutti sono in grado di legare il Ca riducendone solubilità e biodisponibilità. Un eccessivo impiego di sale (NaCl) nella cucina quotidiana, può forzare l'eliminazione urinaria di Ca. Un grammo di sodio fa perdere con le urine circa 20 mg di Ca aumentando così notevolmente il fabbisogno per il ripristino della calcemia che altrimenti avverrebbe attingendo alla riserva ossea. Anche la caffeina è in grado di aumentare l'escrezione urinaria di Ca. Nell'elenco delle interferenze possiamo ancora aggiungere il tabagismo e l'abuso di bevande alcoliche (Tab. II).

Nella Tabella III sono riportati alcuni dei più comuni alimenti con un contenuto in Ca significativamente rilevante e la relativa quantità consigliata.

**Tabella II.** Fattori che influenzano la biodisponibilità di Ca nell'organismo.

Fattori favorenti	Fattori inibenti
FOS	Eccessivo impiego di sale da cucina (NaCl) nella preparazione dei piatti e nel condimento delle pietanze
GOS	Acido fitico (cereali integrali, legumi, soia, frutta secca con guscio)
Inulina	Acido ossalico (asparagi, cardi, sedano, arachidi, spinaci, crescione, bietola, pomodori, patate dolci, cioccolato)
Proteine del latte	Acidi uronici (fibra alimentare)
Aminoacidi lisina e arginina	Abuso di alcool (per consumi superiori al valore raccomandato di n. 1 unità alcolica/die equivalenti a 12 g di alcol per la donna e n. 2 unità alcoliche equivalenti a 24 g di alcol per l'uomo)
Lattosio	Consumo eccessivo di acidi grassi saturi

**Tabella III.** Apporti di Ca medi per porzione standard in riferimento a unità di misura casalinghe (BDA IEO, 2008).

Alimento	Volume	Porzione	Apporto in Ca medio
Latte vaccino	Una tazza media	250 ml	270-300 mg
Yogurt magro bianco o alla frutta	Un vasetto	125 ml	150 mg
Mandorle	15 mandorle	30 g	50 mg
Pesce	Un filetto medio	150 g	60 mg
Formaggio fresco tipo mozzarella	Piccola	100 g	160 mg
Formaggio media stagionatura	Una fetta da forma	50 g	250 mg
Formaggio stagionato	Una fetta da forma	50 g	500-600 mg
Acqua comune	Un bicchiere	200 ml	20 mg
Acqua calcica	Un bicchiere	200 ml	60 mg
Basilico secco macinato	4 foglie grandi	5 g	80 mg
Rucola	Una manciata grande	50 g	80 mg
Erbe aromatiche essiccate	Un cucchiaino da colazione	5 g	60-80 mg
Uovo	N. 1	60 g	24 mg
Legumi freschi	N. 4 manciate grandi	100 g	45 mg

## Condizioni patologiche e stati carenziali di Ca

Numerose sono le condizioni fisiologiche e patologiche nell'ambito delle quali l'omeostasi e il fabbisogno di questo nutriente vanno incontro a importanti modificazioni.

In generale il Ca può essere considerato un macro minerale di criticità perché, a fronte di un ruolo nutrizionale di rilievo, non è particolarmente abbondante nella dieta ed è presente in quantità significative soltanto in un numero ristretto di alimenti<sup>17</sup>.

Un'evidente ipocalcemia si osserva solo in caso di patologia dalla paratiroidi o anche in condizioni estreme di rachitismo. Se il deficit di Ca si prolunga nel tempo, emergono le conseguenze a lungo termine sull'osso di un bilancio negativo del minerale. Fattori genetici e ormonali contribuiscono a rendere più o meno grave questo processo così come appare importante il livello di attività fisica praticata.

Nelle patologie gastrointestinali il malassorbimento di Ca e di vitamina D possono presentarsi insieme o individualmente e incidono negativamente sulla diminuzione di Ca corporeo. La vitamina D è liposolubile, quindi il suo malassorbimento è causato da un malassorbimento lipidico in presenza di ostruzioni biliari, riduzione della secrezione di sali biliari, patologie pancreatiche, celiachia e resezioni gastriche.

In caso di resezione gastrica e ipocloridria causata dall'utilizzo prolungato di inibitori di pompa protonica, aumenta spesso il rischio di frattura a causa del malassorbimento di Ca. La supplementazione di Ca gluconato può aumentare la densità minerale ossea nei pazienti sottoposti a gastrectomia<sup>9</sup>.

In alcuni studi si rileva che il consumo di pasti a base di avena arricchiti di Ca e MCT (trigliceridi a media catena) aumenta l'assorbimento del minerale rispetto a pazienti nelle stesse condizioni cliniche, ma alimentati con pasti ricchi di LCT (trigliceridi a lunga catena) o con una dieta povera di grassi. Gli autori concludono

che l'assorbimento di Ca migliora se associato ad un pasto ricco di MCT, mentre diminuisce se associato ad un pasto con LCT; se però gli MCT non vengono somministrati, il Ca potrebbe essere meglio assorbito se il paziente è a digiuno.

In un altro studio viene dimostrato che l'intervento di RYGB (*Roux-en Y gastric bypass*) diminuisce il Ca assorbito a livello intestinale anche con un livello di Vitamina D superiore a 30 ng/ml e con adeguato intake di Ca. Questi pazienti potrebbero avere bisogno di supplementi di calcio in dosi elevate per prevenire eventuali deficienze, anche se ad oggi sono necessari ulteriori studi a riguardo <sup>15</sup>.

L'ipocalcemia è spesso frequente nelle pancreatiti acute rispetto a quelle croniche dove si presenta meno frequentemente ed è secondaria a condizioni di malnutrizione. Nelle pancreatiti acute è indispensabile valutare i livelli ematici di Ca indicatori di severità di malattia. Con livelli al di sotto di 7,5 mg/100 ml è generalmente indicata una prognosi severa. Il trattamento più condiviso è la supplementazione di Ca carbonato in vena. Insieme al Ca è fondamentale anche monitorare il magnesio, anche questo da supplementare attraverso la via parenterale. Nelle pancreatiti croniche la carenza di Ca è spesso causata da una prolungata steatorrea non trattata. È necessaria quindi la supplementazione di Ca gluconato associato ad enzimi pancreatici che riducendo la perdita di grassi nelle feci indirettamente permetterebbero l'aumento dell'assorbimento di Ca.

Inoltre, non è strano pensare che una patologia intestinale possa ridurre in modo importante la capacità funzionale della mucosa intestinale e di conseguenza ridurre anche l'assorbimento di Ca <sup>18</sup>. È noto infatti che l'osteoporosi sia una complicazione importante della malattia celiaca a causa della atrofia dei villi e la conseguenza diretta è proprio la riduzione dell'assorbimento di Ca. Tuttavia ci sono ancora molti studi di follow up che non confermano a pieno questa teoria. Gli autori, nonostante abbiano rilevato un miglioramento nella densità minerale ossea dopo 1 anno di dieta priva di glutine, hanno concluso che anche se i villi permangono atrofici, la dieta senza glutine può migliorare lo stato minerale delle ossa <sup>14</sup>.

I pazienti con IBD (*inflammatory bowel disease*) sono maggiormente soggetti a fratture rispetto ad individui sani. Nonostante ciò, solo un ridotto numero di studi di controllo hanno indicato delle precise strategie di trattamento. Uno studio che ha valutato pazienti affetti da coliti e morbo di Crohn ha rilevato nei pazienti malnutriti l'aumento della Proteina C reattiva e la diminuzione del livello di Ca nel sangue. I pazienti con una massa ossea più ridotta facevano parte per lo più del gruppo di pazienti malnutriti, anche se non in modo significativo <sup>10</sup>.

Anche i pazienti con ileostomia tendono ad avere oltre che un ridotto peso corporeo, IMC e massa magra, anche una ridotta densità minerale ossea. Alcuni pazienti hanno una perdita franca di Ca e altri sali minerali come sodio e magnesio. Sembra che le perdite maggiori siano concomitanti a chi ha un ridotto sodio urinario e che beneficerebbero di una supplementazione di Na.

Non esistono a tutt'oggi evidenze significative di relazione tra Ca e malattie cardiovascolari e tra Ca e patologie tumorali <sup>17</sup>.

Osteopenia e osteoporosi sono condizioni quasi sempre presenti (rispettivamente 92 e 40%) nei pazienti affetti da anoressia nervosa (AN), ma possono soffrirne anche persone con bulimia nervosa (BN), con disturbi dell'alimentazione atipici (diagnosi da DSM-V), ma anche le atlete che restringono l'introito alimentare o che hanno amenorrea e gli uomini con AN. Inoltre i ragazzi che sviluppano AN in adolescenza, non arrivando a raggiungere il normale picco di massa ossea, presentano una densità minerale ossea (BMD) inferiore rispetto a chi sviluppa questa patologia in età adulta <sup>11</sup>. La patogenesi della perdita di BMD in AN è complessa e multifattoriale. È legata a scarsa alimentazione, calo di massa grassa, riduzione degli ormoni estrogeni e androgeni, aumento del cortisolo e riduzione di IGF-I, condizione che provoca un basso turnover osseo con aumento del riassorbimento e ridotta formazione di BMD.

I predittori di osteopenia e osteoporosi nell'AN sono l'indice di massa corporea (IMC) inferiore a 15 e una durata dell'amenorrea superiore a 6 mesi. In presenza anche solo di uno di questi criteri è consigliabile effettuare una densitometria ossea con DEXA indipendentemente dall'età del paziente <sup>13</sup>. Per il trattamento terapeutico quindi è necessario:

- recupero del peso considerando la storia e la costituzione della persona (anche se la BMD non è sempre completamente recuperabile) e il ripristino della percentuale di tessuto adiposo corporeo: per le giovani adolescenti dovrebbe essere almeno il 17%, per le donne adulte dovrebbe rappresentare circa il 22-25%;
- supplementazione di Ca e di vitamina D: anche se non è stato dimostrato che un'integrazione di Ca aiuti a migliorare la massa ossea delle pazienti affette da AN, le raccomandazioni correnti dell'*American Academy of Pediatrics* suggeriscono di assumere 1.200-1.500 mg di Ca al giorno, preferibilmente attraverso l'introduzione di cibi e acque ricchi di Ca o con l'utilizzo di supplementi. È anche raccomandata, per favorire l'assorbimento intestinale di Ca, l'assunzione di 400 UI di Vitamina D al giorno;

- terapia estrogenica: nonostante questo tipo di terapia venga spesso prescritta in caso di AN, in realtà numerosi studi evidenziano che la terapia estrogenica non blocca un'ulteriore perdita ossea né corregge una bassa BMD. Al contrario la perdita di sangue indotta può rinforzare la negazione della paziente nei confronti del disturbo e renderla maggiormente resistente al percorso terapeutico<sup>12</sup>.

Altre categorie a rischio sono rappresentate dagli anziani istituzionalizzati, dalle donne con amenorrea secondaria che presentano un maggior rischio di osteoporosi, causa riduzione della concentrazione ematica di estrogeni.

## Altre osservazioni

Persone le quali seguono un regime alimentare vegetariano non hanno particolari problemi di apporto del minerale in quanto la dieta include latte e derivati. I soggetti vegetariani potrebbero assorbire meno Ca se la gran parte delle verdure consumate fosse costituita da quelle ricche in fitati e ossalati. I vegani invece sono di fatto a rischio di una ridotta biodisponibilità del minerale.

Nell'individuo sano è praticamente impossibile raggiungere elevati apporti di Ca con la dieta, mentre assunzioni eccessive si possono manifestare secondariamente all'uso improprio di integratori. Il livello massimo tollerabile di assunzione (UL) indica per la popolazione adulta, inclusa gravidanza e allattamento, un UL di 2500 mg/die, valido per tutte le fasce di età. Al contempo non è possibile definire gli UL per l'età evolutiva in quanto i dati disponibili non sono sufficienti per stabilirli.

## Bibliografia e Sitografia

- 1 Bronner F. *Recent developments in intestinal calcium absorption*. Nutr Rev 2009;67:109-113.
- 2 Cao JJ, Johnson LK, Hunt JR. *A diet high in meat protein and potential renal acid load increases fractional calcium absorption and urinary calcium excretion without affecting markers of bone resorption or formation in postmenopausal women*. J Nutr 2011;141:391-397.
- 3 Costantini AM et al. *Alimentazione e Nutrizione Umana*. Pensiero Scientifico Editore 2006.
- 4 Del Toma E. *Calcio, dieta e osteoporosi*. Assolatte 2003.

- 5 Fenton TR, Lyon AW, Eliasziw M, et al. *Meta-analysis of the effect of the acid-ash hypothesis of osteoporosis on calcium balance*. J Bone Miner Res 2009;24:1835-40.
- 6 Hunt CD, Johnson LK. *Calcium requirements: new estimation for men and woman by cross-sectional statistical analyses of calcium balance data from metabolic studies*. Am J Clin Nutr 2007;85:1054-63.
- 7 IOM, Institute of Medicine, Food and nutrition Board. *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D*. Washington, DC; National Academy Press 2011.
- 8 Kellett GL. *Alternative perspective on intestinal calcium absorption: proposed complementary actions of Cav1.3 and TRPV6*. Nutr Rev 2011;69:347-70.
- 9 Krause M, Keller J, Beil B, et al. *Calcium gluconate supplementation is effective to balance calcium homeostasis in patients with gastrectomy*. Osteoporos Int 2015;26:987-95.
- 10 Lim H et al. *Nutrient intake and bone mineral density by nutritional status in patients with inflammatory bowel disease*. J Bone Metab 2014;21:195-203.
- 11 Mehler PS, Brown C. *Anorexia nervosa-medical complications*. J Eat Disord 2015;3:11.
- 12 Misra M, Klibanski A. *Anorexia nervosa and bone*. J Endocrinol 2014;221.
- 13 Ministero della Salute. *Appropriatezza clinica, strutturale e operativa nella prevenzione, diagnosi e terapia dei disturbi dell'alimentazione*. Quaderni del Ministero della Salute 17-22 luglio-agosto 2013.
- 14 Sategna-Guidetti C et al. *The effects of 1-year gluten withdrawal on bone mass, bone metabolism and nutritional status in newly-diagnosed adult coeliac disease patients*. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:35-43.
- 15 Schafer AL et al. *Intestinal calcium absorption decreases dramatically after gastric bypass surgery despite optimization of vitamin D status*. J Bone Miner Res 2015;29:1-9.
- 16 Schafer AL, Weaver CM, Black DM, et al. *Prebiotics, probiotics and symbiotics affect mineral absorption, bone mineral content, and bone structure*. J Nutr 2007;137:838S-46.
- 17 SINU. *Livelli di assunzione di riferimento di nutrienti ed energia per la popolazione italiana LARN IV revisione*. SICS 2014.
- 18 Walter JRF. *The role of the intestine in bone homeostasis*. Hepatol 2003;15:845-9.
- 19 Whitney E et al. *Understanding nutrition*. 12th ed. Wadsworth, Cengage Learning 2001.
- 20 World Health Organization and Agriculture Organization of United Nations. *Vitamins and minerals requirements in human nutrition*. 2nd ed. Geneve: WHO/FAO, 2004.

<b>DA RICORDARE</b>
Il Ca è il principale catione presente nel corpo umano sotto forma di cristalli di idrossiapatite nel tessuto osseo mineralizzato a cui conferisce proprietà meccaniche di resistenza e rigidità
È essenziale nella coagulazione del sangue, nella contrazione muscolare, nella regolazione del tono vasale, nella trasmissione dell'impulso nervoso e nella secrezione ormonale
Le principali fonti di assunzione della dieta italiana sono costituite da gruppi di alimenti quali "Latte e derivati", "Cereali e derivati", "Verdura e Ortaggi" e "Acqua e bevande non alcoliche"
Fattori che favoriscono la biodisponibilità, oltre alla vitamina D, sono rappresentati da un normale flusso biliare, da un rapporto ottimale tra Ca e fosforo nella dieta, presenza di lattosio, proteine del latte, inulina, frutto-oligosaccaridi (FOS) e galatto-oligosaccaridi (GOS)
Fattori inibenti sono la presenza di acido fitico, acido ossalico, acidi uronici, un eccessivo impiego di sale da cucina quotidiana, la caffeina, il tabagismo e l'abuso di bevande alcoliche
La carenza di Ca acuta si manifesta in associazione a differenti patologie. Carenze che si protraggono nel tempo hanno conseguenze sulla salute dell'osso come rachitismo in età evolutiva, osteomalacia e osteoporosi. Ancora incerte sono le relazioni cronico-degenerative
I fabbisogni di Ca consigliati dai LARN corrispondono all'assunzione minima necessaria per garantire sia lo sviluppo dell'osso che la sua salute in termini di densità minerale ossea e di prevenzione delle fratture
In età adulta gli effetti tossici di un eccesso di Ca alimentare si possono avere per apporti del minerale che non sono raggiungibili con la dieta ma solo con il consumo di supplementi. I dati disponibili ad oggi permettono di stabilire una soglia di tollerabilità massima di assunzione di 2500 mg/die per età adulta, gravidanza e allattamento
Personale le quali seguono un regime alimentare vegetariano non hanno particolari problemi di apporto del minerale in quanto la dieta include latte e derivati. I soggetti vegetariani potrebbero assorbire meno Ca se la gran parte delle verdure consumate fosse costituita da quelle ricche in fitati e ossalati. I vegani invece sono di fatto a rischio di una ridotta biodisponibilità del minerale
Osteopenia e osteoporosi sono condizioni quasi sempre presenti nei pazienti affetti da AN, ma possono soffrirne anche persone con BN, con disturbi dell'alimentazione atipici, ma anche le atlete che restringono l'introito alimentare o che hanno amenorrea e gli uomini con AN

**SEZIONE DI AUTOVALUTAZIONE**

<b>1. Quali dei seguenti fattori interviene nell'assorbimento del Ca?</b>
a. Inulina
b. Sale da cucina
c. FOS
d. GOS
<b>2. Qual è il fabbisogno medio giornaliero raccomandato in gravidanza?</b>
a. 500 mg/die
b. 1500 mg/die
c. 800 mg/die
d. 1200 mg/die
<b>3. In caso di paziente con AN che presenta un quadro di osteopenia il trattamento di elezione è:</b>
a. Costante e intensa attività fisica
b. Terapia estrogenica
c. Recupero del peso corporeo e della massa grassa
d. Somministrazione di 200 UI/die di vitamina D
<b>4. In quale forma il Ca deve essere per essere assorbito?</b>
a. In forma solubile o legato a molecole organiche solubili
b. Complessato con altre molecole di natura diversa
c. In forma insolubile o legato a molecole organiche insolubili
d. Libero da qualsiasi legame con altre molecole

# Indice glicemico e carico glicemico: lo stato dell'arte nella prevenzione di obesità e diabete in età adulta

**Antonio E. Pontiroli,  
Annamaria Veronelli**

*Clinica Medica, Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Milano, Ospedale San Paolo, Milano*

## PAROLE CHIAVE

*Indice glicemico, fibre, diabete tipo 2*

Per indice glicemico (IG) di un alimento si intende il rialzo glicemico (in termini di area geometrica sotto la curva) da 0 a 120 minuti dopo l'ingestione di un determinato alimento. Il carico glicemico (CG) è invece il prodotto dell'IG per il quantitativo in grammi di alimento. Se si pone a 100 l'IG del glucosio, i carboidrati a lunga catena hanno un indice inferiore, mentre gli altri alimenti hanno un IG via via più basso; il CG < 10 è considerato basso, tra 11 e 19 è moderato, sopra 20 è elevato; un CG giornaliero < 80 è basso, tra 80 e 120 è moderato, sopra 120 è alto. La storia dell'importanza dell'IG e del CG nasce dallo studio del 2001, in cui 85.000 infermiere senza diabete mellito sono state seguite per 16 anni; nel corso degli anni si sono avuti 3.300 casi nuovi di diabete mellito; analizzando i risultati, si è visto che l'aumento di peso era il fattore più importante per l'insorgenza di diabete, seguito dall'uso di fibre e dall'uso di cibi a basso contenuto in grassi saturi (protettivi) e dall'uso di grassi trans e di cibi ad alto CG (peggiorativi)<sup>1</sup>.

Le conclusioni dello studio erano che il rischio di sviluppare diabete di tipo 2 era ridotto del 90% nei soggetti che mantenevano un BMI < 25 (rischio relativo, RR da 1 a 38,8), che praticavano attività fisica (RR da 1 a 5,0), che assumevano un'alimentazione ad alto contenuto in fibre da cereali (RR da 1 a 1,5), ad alto contenuto in grassi insaturi (RR da 1 a 1,2), a basso contenuto in grassi saturi (RR da 1 a 1,4), a basso CG (RR da 1 a 1,4). Da qui derivano le raccomandazioni del 2004, secondo cui l'assunzione di carboidrati può variare tra il 45 e il 60% dell'energia totale (livello di evidenza C), e le caratteristiche metaboliche suggeriscono l'assunzione più appropriata all'interno di questo intervallo per soggetti diabetici di tipo 1 e 2 (A); quando l'apporto in CHO è al limite superiore è importante consigliare cibi ricchi in fibre e con basso IG (A)<sup>2</sup>.

I dati del 2001 sono stati confermati in uno studio del 2011, in cui si dimostrava un parallelismo tra vita sedentaria e uso di cibi e bevande ad alto contenuto in carboidrati da un lato, e aumento di peso e della circonferenza addominale, un surrogato del grasso viscerale<sup>3</sup>.

Altri studi hanno dimostrato in giovani donne che lo sviluppo di diabete dipende dal consumo di fibra e di cibi a basso IG<sup>4</sup>, dati confermati in un'importante meta-analisi<sup>5</sup>, ma non in uno studio successivo, in cui non risultavano importanti né IG, né CG, né quantità giornaliera di carboidrati, né di zuccheri, né di amido<sup>6</sup>.

Altre meta-analisi indicano l'importanza del CG nelle donne, ma non negli uomini<sup>7</sup>; probabilmente l'IG è correlato ad un aumento del grasso viscerale<sup>8</sup>, così come aumenti progressivi di IG e CG si accompagnano ad aumenti proporzionali di LDL-colesterolo, di trigliceridi e di proteina-c reattiva (PCR) e a riduzioni di HDL-colesterolo<sup>9</sup>.

## CORRISPONDENZA

*Antonio E. Pontiroli  
antonio.pontiroli@unimi.it*

Non meraviglia quindi che IG e CG siano di importanza anche nella genesi della cardiopatia ischemica nelle donne, meno negli uomini, con effetti più rilevanti nei soggetti obesi o in sovrappeso<sup>10 11</sup>.

Quanto detto fino ad ora deriva da studi osservazionali accompagnati da questionari sulle abitudini alimentari; in sintesi gli effetti benefici delle diete a basso IG e CG nella prevenzione del diabete mellito e delle malattie cardiovascolari sarebbero correlati al mantenimento del peso corporeo, sarebbero più evidenti nella donne che negli uomini, e sarebbero mediati da un minor aumento del grasso viscerale e da effetti sui lipidi e sull'infiammazione. Si tratta quindi di vedere se le premesse derivanti da tale tipo di studi hanno trovato conferme in studi di intervento. Gli studi a breve termine (26 settimane) indicano chiaramente che le diete a basso IG aiutano a mantenere il peso corporeo<sup>12</sup>, e sono accompagnate da minor secrezione insulinica, minori escursioni glicemiche<sup>13</sup>, e minor resistenza insulinica, minori livelli di PCR, minori livelli di pressione arteriosa media nei soggetti normali<sup>14 15</sup>. Peraltro, gli effetti di una dieta ipocalorica sullo stress ossidativo non sono migliorati da diete a basso IG o CG<sup>16</sup>.

Nei pazienti con diabete tipo 2, diete a basso IG migliorano le escursioni glicemiche e la secrezione insulinica post-prandiale<sup>17</sup>, e fino a 26 settimane favoriscono perdita di peso, miglioramento della glicemia a digiuno ed emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>)<sup>18</sup>. Gli effetti delle diete a basso IG sulla PCR e sui livelli di insulina permangono a lungo, come dimostrato nella meta-analisi di Schwingshackl e Hoffmann<sup>19</sup>. Purtroppo, però, è noto che gli effetti specifici di diete diverse tendono a perdersi nel tempo, per molti motivi, tra cui il calo di compliance da parte dei soggetti in studio<sup>20</sup>, per cui gli effetti benefici tendono a scemare nel tempo (pressione arteriosa e altri fattori di rischio,<sup>21</sup>.

Parlando di prevenzione del diabete tipo 2 nei soggetti a rischio, nello studio Finnish DPS [(522 soggetti obesi con ridotta tolleranza ai carboidrati (IGT), seguiti per 3,2 anni], l'uso di diete ad alto contenuto in fibra migliorava l'effetto del calo di peso nella prevenzione del diabete tipo 2<sup>22 23</sup>.

Peraltro, parlando dei diversi approcci alla prevenzione del diabete tipo 2, si deve ricordare il ruolo fondamentale della perdita di peso, come dimostrato nelle meta-analisi che hanno considerato tutti gli studi controllati sull'argomento<sup>24 25</sup>.

Altrettanto, parlando di prevenzione della malattia cardiovascolare e della mortalità a lungo termine, gli studi di intervento hanno dimostrato che con dieta e modifica dello stile di vita è possibile prevenire il diabete tipo 2, anche per lunghi periodi, senza però migliorare la prognosi *quoad vitam*<sup>26-29</sup>, che è invece addirittura peggiorata dall'uso di farmaci come la sibutramina<sup>30</sup>.

Invece, la chirurgia bariatrica riduce significativamente la mortalità generale, la mortalità cardiovascolare, e la mortalità per cause non cardiovascolari rispetto alla terapia medica<sup>31</sup>.

In conclusione, sicuramente le diete a basso IG e basso CG hanno un effetto benefico generale sullo stato di salute, anche se le evidenze vengono più da studi osservazionali che da studi di intervento; basti dire che un effetto delle diete su insulinemia e PCR si osserva in 6 su 9 studi osservazionali condotti con diete a basso IG, e in 17 su 23 studi osservazionali condotti con diete ad alto contenuto in fibra; quando si considerano gli studi di intervento, i numeri scendono a 1 su 13 e 1 su 18, rispettivamente<sup>32</sup>. Molte sono le possibilità per queste differenze, tra cui le dimensioni delle popolazioni studiate, in genere decisamente più ridotte negli studi di intervento che negli studi osservazionali; inoltre negli studi osservazionali esistono possibili fattori di confondimento (bias di selezione) quali il gruppo etnico, l'età, il sesso, fattori sociali ed economici, la presenza di soggetti ammalati, il contenuto in fibra, il livello di attività fisica, la durata dello studio<sup>32</sup>.

Rimane molto da fare per arrivare ad un miglioramento dell'evidenza delle diete a basso IG e CG sullo stato di salute; certamente sono necessari studi prospettici di larghe dimensioni, ma anche vanno curati aspetti pratici atti a migliorare la compliance e il livello di conoscenza, come per esempio una migliore etichettatura dei cibi nei negozi alimentari.

## Bibliografia

- Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, et al. *Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women*. N Engl J Med 2001;345:790-7.
- Mann JI, De Leeuw I, Hermansen K, et al. *Diabetes and Nutrition Study Group DNSG) of the European Association. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2004;14:373-94.
- Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, et al. *Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men*. N Engl J Med 2011;364:2392-404.
- Schulze MB, Liu S, Rimm EB, et al. *Glycemic index, glycemic load, and dietary fiber intake and incidence of type 2 diabetes in younger and middle-aged women*. Am J Clin Nutr 2004;80:348-56.
- Barclay AW, Petocz P, McMillan-Price J, et al. *Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk--a meta-analysis of observational studies*. Am J Clin Nutr 2008;87:627-37.
- Sluijs I, Beulens JW, van der Schouw YT, et al. *InterAct consortium. Dietary glycemic index, glycemic load, and digestible carbohydrate intake are not associated with risk of type 2 diabetes in eight European countries*. J Nutr 2013;143:93-9.

- <sup>7</sup> Livesey G, Taylor R, Livesey H, et al. *Is there a dose-response relation of dietary glycaemic load to risk of type 2 diabetes? Meta-analysis of prospective cohort studies.* Am J Clin Nutr 2013;97:584-96.
- <sup>8</sup> Du H, van der A DL, van Bakel MM, et al. *Dietary glycaemic index, glycaemic load and subsequent changes of weight and waist circumference in European men and women.* Int J Obes Lond 2009;3311:1280-8.
- <sup>9</sup> Levitan EB, Cook NR, Stampfer MJ, et al. *Dietary glycaemic index, dietary glycaemic load, blood lipids, and C-reactive protein.* Metabolism 2008;57:437-43.
- <sup>10</sup> Dong JY, Zhang YH, Wang P, et al. *Meta-analysis of dietary glycaemic load and glycaemic index in relation to risk of coronary heart disease.* Am J Cardiol 2012;109:1608-13.
- <sup>11</sup> Ma XY, Liu JP, Song ZY. *Glycaemic load, glycaemic index and risk of cardiovascular diseases: meta-analyses of prospective studies.* Atherosclerosis 2012;223:491-6.
- <sup>12</sup> Larsen TM, Dalskov SM, van Baak M, et al. *Diet, Obesity, and Genes Diogenes Project. Diets with high or low protein content and glycaemic index for weight-loss maintenance.* N Engl J Med 2010;363:2102-13.
- <sup>13</sup> Runchey SS, Valsta LM, Schwarz Y, et al. *Effect of low- and high-glycaemic load on circulating incretins in a randomized clinical trial.* Metabolism 2013;62:188-95.
- <sup>14</sup> Pereira MA, Swain J, Goldfine AB, et al. *Effects of a low-glycaemic load diet on resting energy expenditure and heart disease risk factors during weight loss.* JAMA 2004;292:2482-90.
- <sup>15</sup> McMillan-Price J, Petocz P, Atkinson F, et al. *Comparison of 4 diets of varying glycaemic load on weight loss and cardiovascular risk reduction in overweight and obese young adults: a randomized controlled trial.* Arch Intern Med 2006;166:1466-75.
- <sup>16</sup> Meydani M, Das S, Band M, et al. *The effect of caloric restriction and glycaemic load on measures of oxidative stress and antioxidants in humans: results from the calerie trial of human caloric restriction.* J Nutr Health Aging 2011;15:456-60.
- <sup>17</sup> Liu AG, Most MM, Brashear MM, et al. *Reducing the glycaemic index or carbohydrate content of mixed meals reduces postprandial glycemia and insulinemia over the entire day but does not affect satiety.* Diabetes Care 2012;35:1633-7.
- <sup>18</sup> Jenkins DJ, Kendall CW, McKeown-Eyssen G, et al. *Effect of a low-glycaemic index or a high-cereal fiber diet on type 2 diabetes: a randomized trial.* JAMA 2008;300:2742-53.
- <sup>19</sup> Schwingshackl L, Hoffmann G. *Long-term effects of low glycaemic index/load vs. high glycaemic index/load diets on parameters of obesity and obesity-associated risks: a systematic review and meta-analysis.* Nutr Metab Cardiovasc Dis 2013;23:699-706.
- <sup>20</sup> Howard BV, Manson JE, Stefanick ML, et al. *Low-fat dietary pattern and weight change over 7 years: the Women's Health Initiative Dietary Modification Trial.* JAMA 2006;295:39-49.
- <sup>21</sup> Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, et al. *Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials.* Arch Intern Med 2006;166:285-93.
- <sup>22</sup> Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al. *Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance.* N Engl J Med 2001;344:1343-50.
- <sup>23</sup> Lindström J, Peltonen M, Eriksson JG, et al. *High-fibre, low-fat diet predicts long-term weight loss and decreased type 2 diabetes risk: the Finnish Diabetes Prevention Study.* Diabetologia 2006;49:912-20.
- <sup>24</sup> Merlotti C, Morabito A, Pontiroli AE. *Prevention of type 2 diabetes; a systematic review and meta-analysis of different intervention strategies.* Diabetes Obes Metab 2014;16:719-27.
- <sup>25</sup> Merlotti C, Morabito A, Ceriani V, et al. *Prevention of type 2 diabetes in obese at-risk subjects: a systematic review and meta-analysis.* Acta Diabetol 2014;51:853-63.
- <sup>26</sup> Li G, Zhang P, Wang J, et al. *The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study.* Lancet 2008;371:1783-9.
- <sup>27</sup> Uusitupa M, Peltonen M, Lindström J, et al. *Finnish Diabetes Prevention Study Group. Ten-year mortality and cardiovascular morbidity in the Finnish Diabetes Prevention Study-secondary analysis of the randomized trial.* PLoS One 2009;4:e5656.
- <sup>28</sup> Williamson DF, Thompson TJ, Thun M, et al. *Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes.* Diabetes Care 2000;23:1499-504.
- <sup>29</sup> Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al. *Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes.* N Engl J Med 2013;369:145-54.
- <sup>30</sup> James WP, Caterson ID, Coutinho W, et al. *SCOUT Investigators. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects.* N Engl J Med 2010;363:905-17.
- <sup>31</sup> Pontiroli AE, Morabito A. *Long-term prevention of mortality in morbid obesity through bariatric surgery. a systematic review and meta-analysis of trials performed with gastric banding and gastric bypass.* Ann Surg 2011;253:484-7.
- <sup>32</sup> Buyken AE, Goletzke J, Joslowski G, et al. *Association between carbohydrate quality and inflammatory markers: systematic review of observational and interventional studies.* Am J Clin Nutr 2014;99:813-33.

**DA RICORDARE**

Le diete a basso IG e basso CG hanno un effetto benefico generale sullo stato di salute, ma occorre prestare attenzione anche al contenuto grassi e in fibra alimentare, e al livello di attività fisica. Rimane molto da fare per migliorare l'effetto delle diete a basso IG e CG sullo stato di salute, mentre gli studi proseguono, vanno curati aspetti pratici atti a migliorare la compliance e il livello di conoscenza, come ad esempio una migliore etichettatura dei cibi nei negozi alimentari

**SEZIONE DI AUTOVALUTAZIONE**

<b>1. Cosa si intende per IG?</b>
a. Il rialzo glicemico da 0 a 60 minuti dopo l'ingestione di un determinato alimento
b. Il rialzo glicemico da 0 a 120 minuti dopo l'ingestione di un determinato alimento
c. Il rialzo glicemico da 0 a 180 minuti dopo l'ingestione di un determinato alimento
d. Nessuna delle precedenti
<b>2. Nello studio del 2001 in cui vennero seguite infermiere non affette da diabete, di quanto era ridotto il rischio di sviluppare diabete nei soggetti che praticavano attività fisica e seguivano un'alimentazione ad alto contenuto di fibre?</b>
a. 20%
b. 35%
c. 60%
d. 90%
<b>3. Nello studio Finnish DPS cosa migliorava l'effetto del calo di peso nella prevenzione del diabete tipo 2?</b>
a. L'attività fisica
b. L'uso di diete ad alto contenuto di fibra
c. L'uso di diete a basso contenuto di zuccheri
d. La riduzione dei valori di LDL colesterolo
<b>4. Gli studi che hanno dimostrato che le diete a basso IG e basso CG hanno un effetto benefico generale sullo stato di salute sono soprattutto:</b>
a. Studi di intervento
b. Studi osservazionali
c. Studi caso controllo
d. Tutti i precedenti

# Dieta chetogenica e chirurgia bariatrica: un protocollo multicentrico italiano

**Claudio Macca<sup>1</sup>,  
Giuseppe Rovera<sup>2</sup>,  
Maria Letizia Petroni<sup>3</sup>,  
Fabrizio Muratori<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Unità Dipartimentale di Dietetica e Nutrizione Clinica Spedali Civili di Brescia;  
<sup>2</sup> Medicina, Ospedale San Luca Torino;  
<sup>3</sup> Centro Obesità e Nutrizione Clinica, Ospedale Privato accreditato, Villa Igea (Forlì); <sup>4</sup> Struttura Complessa di Endocrinologia e Diabetologia, Ospedale Sant'Anna di Como

## Introduzione

Nei Paesi industrializzati come l'Italia si è passati, negli ultimi anni, da una situazione sanitaria ricca di patologie acute e infettive ad alta mortalità a una in cui, accanto alla riduzione della mortalità, predominano le patologie croniche non comunicabili (PCNC), che comportano spesso una limitazione dell'autonomia personale, un evidente disagio psichico e un peggioramento della qualità di vita. Le PCNC vengono considerate una delle sfide epocali per tutti i sistemi sanitari, a causa della loro inarrestabile crescita: gli esempi più evidenti sono l'obesità e il diabete <sup>1</sup>.

## Obesità: dati generali

L'obesità è ormai una patologia epidemica e gli interventi di prevenzione, fino a ora, si sono dimostrati inefficaci anche in Italia, perché basati sul paradigma della responsabilità personale <sup>1,2</sup>. In una società ossessionata dalla magrezza e dal controllo, essere sovrappeso può divenire condizione penalizzante non solo dal punto di vista della salute ma anche da quello sociale e psicologico. Per tali motivi è importante verificare le diverse strategie terapeutiche. Potrebbe sembrare superfluo, ma non lo è, ricordare che l'obesità riduce l'aspettativa di vita. Lo studio Framingham condotto negli Stati Uniti ha mostrato che l'obesità all'età di 40 anni riduce l'aspettativa di vita di 7 anni nelle donne e di 6 anni nell'uomo. Il Ministero della Salute britannico ha recentemente stimato che, se continueranno le attuali tendenze dell'obesità, entro il 2050 ci sarà un'aspettativa di vita media inferiore di 5 anni per gli uomini. In occasione dell'*Obesity Day 2015* (10 ottobre), le sorveglianze di popolazione Okkio alla Salute e Passi dell'Istituto Superiore di Sanità hanno pubblicato rispettivamente un approfondimento dedicato al coinvolgimento dell'Italia nella lotta all'obesità infantile nel contesto europeo e una scheda divulgativa con gli ultimi dati disponibili sull'eccesso ponderale tra gli adulti <sup>5</sup>. Di particolare interesse ci è sembrata la scheda "Sovrappeso e obesità in Italia: dati Passi (2011-2014)"; all'inizio si legge che l'Organizzazione Mondiale della Sanità stima che a livello globale circa 3,4 milioni di adulti muoiono all'anno per cause correlate all'eccesso ponderale (sovrappeso e obesità) e che il 44% dei casi di diabete, il 23% delle malattie ischemiche del cuore e tra il 7 e il 41% di alcune forme di cancro sono attribuibili all'eccesso di peso. In Italia tra i 18 e i 69 anni, il 32% delle persone intervistate è in sovrappeso e il 10% è obeso. Complessivamente quindi più di quattro persone su dieci (42%)

**CORRISPONDENZA**

Claudio Macca  
eomac@tin.it

risulta in eccesso ponderale (sovrappeso/obesità). L'eccesso ponderale è più frequente negli uomini (51%) e cresce all'aumentare dell'età, raggiungendo un valore percentuale più alto nella fascia di età 50-69 anni (56%); è più diffuso fra le persone con molte difficoltà economiche (51%) e fra le persone con un basso livello di istruzione, per le quali si osserva il valore massimo (64%). La distribuzione disegna un chiaro gradiente Nord-Sud con una maggiore diffusione di sovrappeso e obesità nelle Regioni meridionali. Le persone in eccesso ponderale mostrano profili di salute più critici di quelli della popolazione generale, soffrendo più frequentemente di ipertensione (32% vs 20%), ipercolesterolemia (31% vs 24%) e diabete (7% vs 4%). Una osservazione critica va spesa per l'atteggiamento degli operatori sanitari nei confronti di questo problema: tra gli adulti solo il 42% dei sovrappeso e il 78% degli obesi ha ricevuto da parte di un operatore sanitario il consiglio di perdere peso, mentre il 34% dei sovrappeso e il 50% degli obesi è stato invitato a praticare attività fisica. L'Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica (ADI) per mezzo della sua Fondazione organizza dal 2001, ogni anno, una giornata nazionale denominata *Obesity Day* con l'intenzione di spostare e orientare in modo corretto l'attenzione dei mass-media, dell'opinione pubblica e anche di chi opera in sanità, da una visione estetica a una salutistica. I dati appena riportati fanno capire quanto importante sia continuare a investire su questa iniziativa. È innegabile che l'obesità sia una patologia cronica a etiopatogenesi complessa, per la quale attualmente non esiste una strategia monodirezionale efficace, specie nel lungo termine<sup>6</sup>. È altrettanto vero che la terapia non farmacologica vada indirizzata alla correzione di abitudini alimentari errate e alla ripresa di un'attività fisica compatibile con le condizioni cliniche soggettive. Purtroppo spesso questo tipo di intervento non è sufficiente e la disponibilità di farmaci adeguati al problema è limitata. Negli ultimi 25 anni più di 120 farmaci sono stati studiati per il trattamento dell'obesità: pochissimi sono ancora in commercio per il trattamento a lungo termine. Sibutramina e rimonabant, sono stati sospesi dal mercato per problemi di sicurezza<sup>7,8</sup>. Del tutto recentemente è stato commercializzato in Italia un nuovo farmaco per la terapia medica dell'obesità: liraglutide, un farmaco agonista dei recettori del GLP-1 in grado anche di avere un effetto centrale (a livello dei nuclei ipotalamici deputati al controllo dell'assunzione di cibo) capace di ridurre la sensazione di fame e di ridurre il peso corporeo. Secondo gli Standard SIO-ADI<sup>6</sup> la chirurgia bariatrica deve essere presa in considerazione come opzione terapeutica nei pazienti adulti

(età 18-60 anni) con obesità severa (BMI > 40 kg/m<sup>2</sup> o BMI >35 kg/m<sup>2</sup> se in presenza di comorbidità associata, quando precedenti tentativi di perdere peso e/o di mantenere la perdita di peso con tecniche non chirurgiche siano falliti e vi sia disponibilità a un prolungato follow-up postoperatorio. Diversi Autori prospettano un ruolo per le diete chetogeniche in sinergia con la chirurgia bariatrica, finalizzato a un calo preoperatorio e conseguente riduzione del rischio generico e delle complicanze post-chirurgiche<sup>9-11</sup>.

## Chirurgia bariatrica e dieta chetogenica: esperienze italiane

Nel secondo numero del 2014 di *Attualità in Dietetica e Nutrizione Clinica*<sup>7</sup> è stato pubblicato un documento di consenso nella cui introduzione si legge: *le necessità di approfondire e migliorare l'approccio alla dietoterapia dell'obesità ha fatto rifiorire l'interesse su questo tema dalla fine degli anni '60, con alternanza di momenti più entusiastici seguiti da pubblicazioni critiche o scettiche, ma innegabilmente le diete fortemente ridotte in calorie (VLCDs) continuano a rappresentare un ambito di grande interesse metabolico e di potenziale utilizzo clinico; molte delle criticità emerse in letteratura sono peraltro legate a errori nelle indicazioni, nella selezione dei pazienti, nella gestione del piano terapeutico, nella tempistica e ancora nella scelta della quota calorica e proteica*. Questa osservazione è ancora più vera per le esperienze italiane che sono ancora troppo limitate<sup>12-14</sup> pur se positive. Recentemente è stato attivato un protocollo di studio "Sicurezza ed efficacia di una dieta chetogenica nella riduzione ponderale e del volume epatico in pazienti obesi candidati a chirurgia bariatrica" (NP 1912) coordinato dal dott. Claudio Macca. Considerando gli scopi della rivista ci sembra importante riassumerlo. È uno studio pilota non farmacologico, sperimentale, multicentrico (4 centri), randomizzato, a doppio braccio, di Fase II. La durata complessiva prevista è di mesi 12 (dodici), compresi il periodo di arruolamento, trattamento, la refertazione degli esami eseguiti. Nel *razionale* viene sottolineato come la chirurgia bariatrica sia gravata, malgrado gli avanzamenti tecnologici e assistenziali, da una mortalità e morbilità non ancora trascurabile. È documentato come una adeguata riduzione ponderale e la riduzione del grasso viscerale, specie a livello di collo, mediastino e addome, possano migliorare il profilo di rischio sia anestesilogico che chirurgico<sup>15-17</sup>. La riduzione del volume epatico<sup>12,13</sup> è invece l'aspetto cruciale dal punto di vista chirurgico in quanto riduce i tempi di esecuzione dell'intervento per via laparoscopica e il rischio di sanguin-

namento. Viene sottolineato inoltre che l'utilizzo di diete chetogeniche normoproteiche ipocaloriche è preferibile alle diete fortemente ipocaloriche, non supportate da adeguato apporto proteico e micro nutrizionale, per le conseguenze negative sulla massa magra (induzione di un quadro di sarcopenia) e la riduzione sia della immunocompetenza che della funzione cardiorespiratoria. Tali diete possono, alcune volte, essere preferibili anche all'utilizzo di un palloncino intragastrico sia per la relativa inefficacia che per le controindicazioni assolute in caso di comorbilità (ernia iatale voluminosa, anomalie anatomiche di esofago e faringe, utilizzo di antinfiammatori o anticoagulanti, malattie psichiatriche e controindicazioni relative in caso di esofagite, gastrite e ulcera peptica). Scopo dello studio, pertanto, è la valutazione della sicurezza e dell'efficacia di una dieta chetogenica ipocalorica somministrata per os nel ridurre il volume epatico, l'eccesso ponderale e di massa grassa, e nel migliorare la funzionalità respiratoria e gli indici glicometabolici e di flogosi. Verranno arruolati 60 pazienti totali, adulti ambosessi di età compresa tra 18 e 65 anni, 10, per ognuno dei quattro Centri coinvolti nello studio, tutti già selezionati per intervento chirurgico bariatrico secondo le correnti linee guida, con BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> (obesità con significative complicanze) o BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> (obesità grave anche in assenza di complicanze d'organo), più un gruppo di controllo in cui verranno arruolati 20 pazienti, 5 per ogni Centro coinvolto nello studio, con i medesimi criteri di inclusione/esclusione, cui verranno fornite solo indicazioni dietetiche per il calo ponderale e che verranno sottoposti agli stessi controlli clinici, ematochimici e strumentali. Ai pazienti randomizzati al gruppo di intervento verrà somministrata, per la durata di quattro settimane consecutive, una dietoterapia chetogenica ipocalorica, normoproteica secondo il seguente protocollo:

- apporto energetico compreso tra le 700 e le 800 cal/die;
- apporto proteico pari a  $1,2 \pm 0,2$  g/kg/peso teorico ideale frazionato in 4-5 pasti/die, di consistenza progressivamente ridotta:
  - a) 4 pasti nei soggetti di sesso femminile di statura  $\leq 170$  cm e maschile di statura  $\leq 160$  cm
  - b) 5 pasti nei soggetti di sesso femminile di statura  $\geq 171$  cm e maschile di statura  $\geq 161$  cm;
- apporto glucidico compreso tra i 50 e i 70 g/die;
- apporto lipidico (olio extravergine di oliva) 10-15 g/die;
- vegetali a contenuto glucidico molto basso senza limiti di assunzione 2-3/die;
- complesso vitaminico e oligoelementi in formulazione priva di zuccheri aggiunti che rispetti i pre-

visti RDA;

- potassio in formulazione priva di zuccheri aggiunti 1,6 g/die;
- calcio in formulazione priva di zuccheri aggiunti 800 mg/die;
- magnesio in formulazione priva di zuccheri aggiunti 300 mg/die;
- NaCl 2 g/die;
- omega-3 olio di Krill 1 g/die;
- acqua minerale 2-3 l/die.

Ai pazienti randomizzati nel gruppo di controllo verranno somministrati consigli generici per il calo ponderale. Lo schema delle visite e delle valutazioni previste è riportato nella Tabella I. L'efficacia verrà valutata in base all'entità di riduzione del volume epatico misurata mediante ecografia epatobiliare all'inizio (T0) e al termine dell'intervento (T2) sia nei due gruppi che tra i due gruppi. Verranno inoltre valutate variazioni nei seguenti parametri: indici antropometrici, composizione corporea, VAS appetito, forza muscolare arti superiori misurata dalla dinamometria, indici di funzionalità respiratoria, indice HOMA di insulino-resistenza (calcolato da glicemia e insulinemia), colesterolo LDL, trigliceridi. Come indice di adesione alla dietoterapia verrà utilizzata la presenza di chetonuria. Come indici di sicurezza verranno utilizzati la assenza di: aritmie, ipoglicemia, elevazione pressione arteriosa, alterazioni elettrolitiche, di emocromo, creatinina e azotemia.

## Conclusioni

L'obesità è una delle sfide del ventunesimo secolo più difficili per i paesi europei. Negli ultimi cinquant'anni si sono profondamente modificati i costumi e i comportamenti alimentari. Si ritiene che la crescente disponibilità di alimenti ad alta densità energetica sia l'elemento motore primario per l'epidemia di obesità. Man mano che i redditi aumentano e le popolazioni diventano più urbanizzate, le società entrano in una transizione nutrizionale, caratterizzata dal passaggio da diete composte principalmente da cereali e verdure a diete ricche in grassi e zuccheri<sup>18</sup>. È una nozione comunemente condivisa che l'aspettativa di vita nella popolazione severamente obesa sia ridotta di 9 anni nelle donne e di 12 anni negli uomini. La chirurgia bariatrica è la terapia d'elezione e consigliata per la sua efficacia nel trattamento della obesità grave (definita con un BMI di 40 kg/m<sup>2</sup>). È ormai provato che la terapia chirurgica è in grado di produrre una significativa riduzione del peso corporeo nella maggioranza dei pazienti trattati e che questo duraturo calo ponderale si accompagna a un miglioramento

**Tabella I.** Protocollo NP 1912 (sicurezza ed efficacia di una dieta chetogenica nella riduzione ponderale e del volume epatico in pazienti obesi candidati a chirurgia bariatrica): schema delle visite e delle valutazioni.

Tipo di intervento	Timing esecuzione
Anamnesi ed EO	Arruolamento
Gravindex	T0
EO con misurazione di: <ul style="list-style-type: none"> <li>• peso corporeo</li> <li>• circonferenza collo</li> <li>• circonferenza addome</li> <li>• circonferenza fianchi</li> </ul> } (punti repere) <ul style="list-style-type: none"> <li>• pressione arteriosa</li> <li>• VAS (scala analogica visuale) appetito</li> <li>• saturazione O2 a riposo</li> </ul>	T0 T1 T2
Esecuzione ecografica epatobiliare per misura volume epatico e valutazione colecisti	T0 T2
Prelievo per dosaggio di: <ul style="list-style-type: none"> <li>• glicemia</li> <li>• albuminemia</li> <li>• GGT</li> <li>• potassiemia</li> <li>• magnesemia</li> <li>• AST, ALT</li> <li>• azotemia</li> <li>• uricemia</li> <li>• proteina C reattiva (PCR)</li> <li>• creatininemia</li> <li>• emocromo</li> <li>• esame urine</li> </ul>	T0 T1 T2
Prelievo per dosaggio di: <ul style="list-style-type: none"> <li>• insulinemia</li> <li>• Hb glicata</li> <li>• colesterolo totale</li> <li>• colesterolo HDL</li> <li>• colesterolo LDL</li> <li>• trigliceridi</li> </ul>	T0 T2
ECG	T0 T2
Composizione corporea con bioimpedenziometro Akern	T0 T1 T2
Dinamometria (hand grip)	T0 T1 T2
Prove di funzionalità respiratoria di base mediante spirometria (VC, FEV1)	T0 T2
Prove di funzionalità respiratoria avanzate mediante pletismografo	T0 T2

di tutte le patologie associate all'obesità; tale risultato è subordinato al mantenimento di una mortalità operatoria bassa (4). Una adeguata riduzione ponderale preoperatoria e la riduzione del grasso viscerale possono migliorare il profilo di rischio sia anestesiológico che chirurgico. Per questo motivo è stato attivato studio policentrico (NP1912) fina-

lizzato a verificare la sicurezza e l'efficacia di una dieta chetogenica ipocalorica somministrata per os nel ridurre il volume epatico, l'eccesso ponderale e di massa grassa, e nel migliorare la funzionalità respiratoria e gli indici glicometabolici e di flogosi in pazienti selezionati per intervento chirurgico bariatrico.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Fatati G. *Diabete, disagio psicosociale e qualità delle cure*. *Recenti Prog Med* 2014;105:1-4.
- <sup>2</sup> Forestieri P, a cura di. *Linee guida e stato dell'arte della chirurgia bariatrica e metabolica in Italia*. Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità e delle malattie metaboliche (S.I.C.OB.) 2008.
- <sup>3</sup> Peeters A, Barendergt JJ, Willekens F, et al. *Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis*. *Ann Intern Med* 2003;138:24-32.
- <sup>4</sup> Department of Health – Economic and Operational Research. *Life expectancy projections, Government Actuary's Department: estimated effect of obesity (based on straight line extrapolation of trends)*. London: The Stationery Office 2004.
- <sup>5</sup> <http://www.epicentro.iss.it/problemi/obesita/aggiornamenti.asp>
- <sup>6</sup> Società Italiana dell'Obesità-Associazione Italiana di Dietetica. *Standard Italiani per la Cura dell'Obesità 2012/2013*.
- <sup>7</sup> EMA/808179/2009, EMA/H/A-107/1256 del 21/01/2010.
- <sup>8</sup> EMEA/39457/2009 del 30/01/2009.
- <sup>9</sup> Astrup A, Carraro R, Finer N, et al.; NN8022-1807 Investigators. *Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide*. *Int J Obes (Lond)* 2012;36:843-54.
- <sup>10</sup> Pezzana A, Amerio ML, Fatati G, et al. *La dieta chetogenica*. *Rivista ADI* 2014;2:38-43.
- <sup>11</sup> Alger-Meyer S, Polimeni JM, Malone M, et al. *Preoperative weight loss as a predictor of long-term success following Roux-en-Y gastric bypass*. *Obes Surg* 2008;18:772-5.
- <sup>12</sup> Veech RL. *The therapeutic implications of ketone bodies: the effects of ketone bodies in pathological conditions: ketosis, ketogenic diet, redox states, insulin resistance, and mitochondrial metabolism*. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004;70:309-19.
- <sup>13</sup> Leonetti F, Campanile FC, Coccia F, et al. *Very Low-carbohydrates ketogenic diet before bariatric surgery: prospective evaluation of a sequential diet*. *Obes Surg* 2015;25:64-71.
- <sup>14</sup> Sukkar SG, Signori A, Borini C, et al. *Feasibility of protein-sparing modified fast by tube (ProMoFasT) in obesity treatment: a phase II pilot trial on clinical safety and efficacy (appetite control, body composition, muscular strength, metabolic pattern, pulmonary function test)*. *Med J Nutrition Metab* 2013;6:165-76.
- <sup>15</sup> Cicero AF, Benelli M, Brancaleoni M, et al. *Middle and long-term impact of a very low-carbohydrate ketogenic diet on cardiometabolic factors: a multi-center, cross-sectional, clinical study*. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2015 May 19 [Epub ahead of print].
- <sup>16</sup> Apovian CM, Cummings S, Anderson W, et al. *Best practice updates for multidisciplinary care in weight loss surgery*. *Obesity* 2009;17:871-9.
- <sup>17</sup> Lewis MC, Phillips ML, Slavotinek JP, et al. *Change in liver size and fat content after treatment with Optifast® very low calorie diet*. *Obes Surg* 2006;16:697-701.
- <sup>18</sup> Fris RJ. *Preoperative low energy diet diminishes liver size*. *Obes Surg* 2004;14:1165-70.
- <sup>19</sup> Branca F, Nikogosian H, Lobstein T. *La sfida dell'obesità nella Regione europea dell'OMS e le strategie di risposta. Compendio*. Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle malattie (CCM), Ministero della Salute 2008.

**Giuseppe Fatati**

Direttore Struttura Complessa  
di Diabetologia, Dietologia e Nutrizione  
Clinica, Azienda Ospedaliera Santa Maria  
di Terni

## Approccio non farmacologico al trattamento del sovrappeso e dell'obesità: un aggiornamento

L'obesità è ormai una patologia epidemica e gli interventi di prevenzione, fino ad ora, si sono dimostrati inefficaci; in una società ossessionata dalla magrezza e dal controllo, essere sovrappeso può divenire condizione penalizzante non solo dal punto di vista della salute ma anche da quello sociale e psicologico. Insieme all'urbanizzazione e agli stili di vita sedentari, la tipologia degli alimenti viene considerata una delle cause principali di questo fenomeno. I programmi di prevenzione, fino ad ora, si sono dimostrati inefficaci anche in Italia, perché basati sul paradigma della responsabilità personale. Questo concetto, espresso chiaramente da diversi autori<sup>1,2</sup>, ha condizionato gli interventi sociali, legali e politici nei confronti dell'obesità. Il ruolo della responsabilità personale è centrale nel pensiero anglosassone e sta prendendo progressivamente piede nella nostra cultura e vede il successo come legato alla motivazione e al duro lavoro e l'insuccesso come un fallimento personale. Purtroppo, nessun Paese è ancora riuscito a invertire la tendenza, al momento generalizzata, verso un aumento di peso della popolazione e anche la terapia farmacologica non sembra avere maggior fortuna. Attualmente vi è un aumentato interesse per approcci alternativi, non farmacologici, per il controllo del peso che prevedano l'impiego di sostanze naturali ed estratti vegetali.

### L'obesità: una patologia complessa

Man mano che i redditi aumentano e le popolazioni diventano più urbanizzate, le società entrano in una transizione nutrizionale, caratterizzata dal passaggio da diete composte principalmente da cereali e verdure a diete ricche in grassi e zuccheri e povere di fibre. L'invecchiamento della popolazione e il progressivo aumento del sovrappeso e dell'obesità sono alla base della crescita marcata dei rischi cardiovascolari e dei casi di diabete nei paesi industrializzati. La speculazione finanziaria eccessiva e dannosa sulle materie prime aggrava ulteriormente il problema, favorendo la volatilità del mercato e l'aumento dei prezzi alimentari. Per ogni persona affetta da denutrizione, ve ne sono due obese o sovrappeso: 805 milioni di persone nel mondo sono affette da denutrizione, mentre oltre 2,1 miliardi sono obese o sovrappeso. Lo sviluppo di un sistema alimentare globale, in grado di garantire a tutta la popolazione un apporto nutrizionale equilibrato, richiede ai professionisti della salute una consapevolezza e un impegno educativo sempre più complesso. Il fenomeno dell'obesità è quasi raddoppiato rispetto al 1980 e continua a crescere in proporzioni epidemiche: la percentuale di adulti con un indice di massa corporea (IMC) superiore a 25 kg/m<sup>2</sup> è oltre il 30%: il 44% delle malattie diabetiche, il 23%

**CORRISPONDENZA**

Giuseppe Fatati  
fatati.giuseppe@tiscalinet.it

delle cardiopatie ischemiche e fino al 41% dei tumori sono in relazione a questo fenomeno <sup>3</sup>. È innegabile che la terapia farmacologica dell'obesità non possa essere definita soddisfacente. Negli ultimi 25 anni più di 120 farmaci sono stati studiati per il trattamento dell'obesità, ma solo pochissimi negli Stati Uniti e in Italia, sono stati approvati e mantenuti in commercio. L'obesità è una patologia cronica a eziopatogenesi complessa, per la quale non esiste una strategia monodirezionale efficace, specie nel lungo termine. Non dobbiamo confondere complicato con complesso. Complicato deriva da *complicatus* cioè con pieghe e può essere spiegato dalla scienza classica. Complesso deriva da *complexus* ovvero con intrecci e come un groviglio e non può essere spiegato dalla scienza classica. Tullio Tinti <sup>4</sup> definisce complesso un sistema aperto che interagisce con l'ambiente con tante componenti più o meno complesse che interagiscono tra loro in modo non lineare e circolare, cioè non consequenziale ovvero non spiegato da funzioni matematiche lineari. Evolve nel tempo, sulla base della storia passata, adattandosi all'ambiente; è caratterizzato da un determinismo debole. L'obesità ha queste caratteristiche perché nasce dalla interazione di due networks, quello metabolico legato alla genetica dell'individuo e quello sociale legato all'ambiente. Barabàsi nel 2007 in un articolo dal titolo *From Obesity to the "Diseasome"* ha descritto questo processo in modo magistrale <sup>5</sup>.

## Litramine (IQP-G-002AS) e Clavitanol (IQP-VV-102)

Abbiamo sottolineato come vi sia un aumentato interesse per approcci alternativi non farmacologici per il controllo del peso che prevedano l'impiego di sostanze naturali. Diversi prodotti ed estratti vegetali hanno dimostrato, in via sperimentale, interessanti proprietà terapeutiche nei confronti del sovrappeso, della obesità e delle patologie correlate. Due esempi sono il Litramine (IQP-G-002AS) e il Clavitanol (IQP-VV-102) la cui azione incide sull'assorbimento dei grassi e/o carboidrati complessi. In un report di qualche mese fa <sup>6</sup> abbiamo descritto esaurientemente gli approcci non farmacologici soffermandoci, con interesse, su un complesso brevettato di fibre vegetali Litramine (IQP G-002AS) e composto da fibre ricavate dalla disidratazione di foglie di cactus ***Opuntia ficus-indica*** arricchite da una seconda fibra solubile vegetale che è la gomma di acacia (acacia gum). Questo prodotto può legare e conseguentemente creare un complesso con i grassi assunti con la dieta nell'intestino, impedendone così l'assorbimento. **In pratica, a parità di calorie assunte con la dieta, quelle realmente**

**assorbite sono di meno, e l'efficacia della dieta risulta maggiore.** Litramine (IQP-G-002AS) ha dimostrato la sua efficacia nel promuovere l'escrezione di grassi e la perdita di peso in quattro studi clinici randomizzati, controllati vs placebo (tra cui uno studio pilota inedito) <sup>7</sup>. Con una dose giornaliera di 3 g per un periodo di sette giorni, Litramine (IQP-G-002AS) ha indotto un aumento dell'escrezione di grasso nelle feci statisticamente significativa nei confronti del placebo -15,8% (SD 5,8%) rispetto al 4,6% (SD 3,1%);  $p < 0,001$  <sup>8</sup>. In un altro studio clinico condotto su 123 soggetti sovrappeso e obesi, Litramine (IQP-G-002AS) (3 g al giorno) dopo 12 settimane di trattamento mostra una perdita di peso significativa rispetto al placebo i.e. 3,8 kg (SD 1,8 kg) vs 1,4 kg (SD 2,6 kg) ( $p < 0,001$ ). Si è verificata in percentuale una perdita di peso pari almeno al 5% di quello iniziale e comunque nettamente superiore a quanto ottenuto con il placebo (Litramine IQP-G-002AS 35,4% rispetto al placebo 16,4%;  $p < 0,05$ ) <sup>9</sup>. Un successivo studio di 24 settimane ha evidenziato che il 92% dei soggetti con Litramine (IQP-G-002AS) hanno mantenuto il peso raggiunto <sup>10</sup>. Non sono stati riportati eventi avversi ai dosaggi studiati <sup>8-10</sup>. Altro prodotto molto interessante è il **Clavitanol (IQP-VV-102)** formulato con una miscela esclusiva di **L-arabinosio**, un pentoso naturale, ed **estratto di vinacce**. L'arabinosio è un monosaccaride aldoso e pentoso, ovvero contenente 5 atomi di carbonio ed un gruppo aldeidico, con formula bruta C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>. Al contrario di molti altri saccaridi, l'arabinosio è molto più comune negli organismi nella sua configurazione L (levogira) piuttosto che in quella D (destrogira). L-arabinosio agisce sull'idrolisi del saccarosio a glucosio e fruttosio ad opera della saccarasi intestinale, riducendo così l'assorbimento del glucosio nell'intestino e il relativo apporto calorico. Sulla base di studi in vitro, L-arabinosio inibisce selettivamente l'attività saccarasi intestinale in modo non competitivo. Attraverso questa inibizione, il 20% della saccarasi è trattenuta nel complesso saccarasi-L-arabinosio per 6 ore <sup>11</sup>. La seconda componente, cioè l'estratto di vinacce, contiene tannini che formano complessi con enzimi digestivi come le alfa-amilasi e le alfa-glucosidasi. Le alfa-amilasi sono enzimi appartenenti alla classe delle idrolasi, che catalizzano l'endoidrolisi dei legami 1,4- $\alpha$ -D-glucosidici in oligosaccaridi e polisaccaridi contenenti tre residui o più mentre le alfa glicosidasi (o maltasi) sono deputate all'idrolisi del maltosio, disaccaride composto da due molecole di glucosio. Queste ultime catalizzano l'idrolisi del residuo terminale, non-riducente, con legami 1-4, di  $\alpha$ -D-glucosio con il rilascio di  $\alpha$ -D-glucosio. Il processo di demolizione avviene nella prima parte dell'intestino tenue. L'inibizione di questi enzimi è

**Tabella 1.** Cambiamenti dei parametri primari e secondari tra baseline e la 12<sup>a</sup> settimana (da Grube et al., 2015, mod.)<sup>13</sup>.

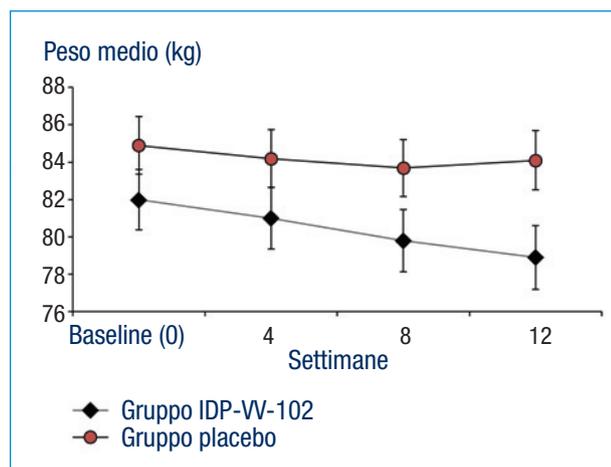
Parametri	Gruppo IQP-VV-102 (n = 57) Variazione media (SD)	Gruppo placebo (n = 60) Mean change (SD)	p
Peso (kg)	3,29 (2,30)	0,83 (2,00)	< 0,001
Circonferenza vita (cm)	3,17 (2,55)	0,61 (2,23)	< 0,001
Circonferenza fianchi (cm)	2,99 (2,04)	1,30 (2,22)	< 0,001
Grasso corporeo (kg)	2,14 (3,42)	0,56 (2,43)	0,001
Grasso corporeo (%)	1,52 (3,85)	0,22 (2,46)	0,024

in grado di ridurre la digestione e l'assorbimento dei carboidrati e quindi il relativo intake calorico<sup>12</sup>. I tannini nell'estratto di vinacce potrebbero legare anche le lipasi e influenzare l'assorbimento dei grassi, ma deve essere confermato da studi in vivo. È chiaro che i singoli ingredienti presenti in Clavitanol (IQP-VV-102) hanno dimostrato effetti promettenti, nel ridurre la digestione degli zuccheri e dell'amido, utili alla perdita di peso. Recentemente è stato condotto uno studio clinico doppio cieco, randomizzato vs placebo il cui l'obiettivo è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di Clavitanol (IQP-VV-102) nella riduzione del peso corporeo in individui in sovrappeso e obesi di età compresa tra i 18 e i 60 anni<sup>13</sup>. Gli individui sono stati randomizzati in 2 bracci di trattamento e sono stati dati ad entrambi 2,58 g di Clavitanol o placebo per 12 settimane: L'analisi di efficacia primaria è stata condotta su 117 soggetti (IQP-VV-102: N = 54; placebo: N = 59), confrontando l'effetto di perdita di peso al basale e dopo 12 settimane. C'è stata una riduzione statisticamente significativa del peso corporeo medio di 3,29 kg (SD 2,30) nel gruppo con Clavitanol (IQP-VV-102) rispetto a 0,83 kg (SD 2,00) nel gruppo placebo (p < 0,001). Il 40,4% dei soggetti con Clavi-

tanol ha ottenuto, a dodici settimane, un dimagrimento superiore al 5% del peso corporeo e la riduzione della massa grassa media è stata di 2,14 kg. Si è inoltre verificata una significativa riduzione della circonferenza vita. Non ci sono stati eventi avversi associati al Clavitanol segnalati nel periodo complessivo la durata dello studio. I risultati confermano che Clavitanol è efficace e sicuro nella riduzione del peso corporeo nei soggetti sovrappeso e obesi a breve termine.

## Conclusioni

Diversi prodotti ed estratti vegetali hanno dimostrato, in via sperimentale, interessanti proprietà terapeutiche nei confronti del sovrappeso, della obesità e delle patologie correlate. Al pari di quanto accaduto per alcuni farmaci antiobesità, ai dati sperimentali non sempre corrispondono evidenze cliniche statisticamente significative. Gli studi randomizzati relativi a Litramine (IQP-G-002AS) e Clavitanol (IQP-VV-102) sembrano confermarne l'efficacia clinica e la sicurezza anche se sono necessari studi controllati più ampi e soprattutto di maggiore durata che consentano di definirne le reali indicazioni terapeutiche. In termini patogenetici l'alterazione tipica dell'eccesso di grasso corporeo è la ridotta sensibilità all'azione dell'insulina, o insulino-resistenza, e relativo corollario di alterazioni endocrinometaboliche<sup>14</sup>. L'intervento sullo stile di vita, dietetico e riabilitativo fisico, deve quindi – soprattutto – essere mirato alla riduzione ed al contrasto dell'insulino-resistenza sia, ovviamente, attraverso una corretta perdita di massa adiposa, ma anche elaborando una dieta con composizione in macronutrienti mirata a tale finalità terapeutica. Avere a disposizione prodotti in grado di ridurre l'assorbimento degli zuccheri e la risposta glicemica e insulinemica al pasto è certamente utile.



**Figure 1.** Influenza dell'attività fisica e della nutrizione nell'obesità sarcopenica (da Grube et al., 2015, mod.)<sup>13</sup>.

## Bibliografia

- 1 Fatati G, I comportamenti alimentari degli italiani: Osservatorio 2011. *Recenti Prog Med* 2012;103: 225-33.
- 2 Brownell KD, Kersh R, Ludwig DS, et al. *Personal responsibility and obesity: a constructive ap-*

- proach to a controversial issue.* Health Aff (Millwood) 2010;29:379-87.
- <sup>3</sup> Fatati G. *Alimentazione sostenibile: l'insegnamento del passato.* Recenti Prog Med 2015;106:1-5.
  - <sup>4</sup> [www.tulliotinti.net/psicofilosofia/corsi/introduzione.../complex1.pdf](http://www.tulliotinti.net/psicofilosofia/corsi/introduzione.../complex1.pdf).
  - <sup>5</sup> Barabási AL. *Network medicine--from obesity to the "diseasome".* N Engl J Med 2007;357:404-7.
  - <sup>6</sup> Vincenzi M, Paolini B, Fatati G. *Controllo del peso e delle patologie metaboliche associate: approccio non farmacologico.* Rivista ADI 2015;7:2-8.
  - <sup>7</sup> Chong PW, Lau KZ, Gruenwald J, et al. *A review of the efficacy and safety of litramine IQP-G-002AS, an Opuntia ficus-indica derived fiber for weight management.* Evid Based Complement Alternat Med 2014;2014:943713.
  - <sup>8</sup> Uebelhack R, Busch R, Alt F, et al. *Effects of cactus fiber on the excretion of dietary fat in healthy subjects: a double blind, randomized, placebo-controlled, crossover clinical investigation.* Curr Ther Res Clin Exp 2014;76:39-44.
  - <sup>9</sup> Grube B, Chong PW, Lau KZ, et al. *A natural fiber complex reduces body weight in the overweight and obese: a double-blind, randomized, placebo-controlled study.* Obesity (Silver Spring) 2013;21:58-64.
  - <sup>10</sup> Grube B, Chong PW, Alt F, al. *Weight maintenance with litramine (IQP-G-002AS): a 24-week double-blind, randomized, placebo-controlled study.* J Obesity 2015;2015:953138.
  - <sup>11</sup> Shibanuma K, Degawa Y, Houda K. *Determination of the transient period of the EIS complex and investigation of the suppression of blood glucose levels by L-arabinose in healthy adults.* Eur J Nutri 2011;50:447-53.
  - <sup>12</sup> Goncalves R, Mateus N, de Freitas V. *Inhibition of  $\alpha$ -amylase activity by condensed tannins.* Food Chemistry 2011;125:665-72.
  - <sup>13</sup> Grube B, Bongartz U, Alt F. *IQP-VV-102, a novel proprietary composition for weight reduction: a double-blind randomized clinical trial for evaluation of efficacy and safety.* Evid Based Complement Alternat Med 2015;2015:413075.
  - <sup>14</sup> <http://www.sio-obesita.org/Standard.pdf>

**Elisa Mazzetto,  
Lilia Gavassa**

Responsabile SS di Dietetica e Nutrizione,  
Clinica ASL TO 4 del Piemonte

**PAROLE CHIAVE**

Invecchiamento, disfagia, malnutrizione,  
dieta a consistenza modificata,  
Nutrizione Enterale Domiciliare

## **Screening e monitoraggio dello stato nutrizionale di pazienti disfagici anziani, al fine di ottimizzare l'intervento nutrizionale e l'utilizzo di prodotti dietetici a fini medici speciali, appositamente dedicati, sul territorio dell'ASL T04**

L'invecchiamento della popolazione rende più evidenti alcune criticità specifiche dei soggetti anziani, quali la presbifagia e la disfagia, quest'ultima spesso secondaria a patologie neurodegenerative e neurovascolari, che possono a loro volta compromettere il processo della deglutizione e la sarcopenia, altra condizione tipica dell'anziano, che può interessare anche i muscoli della deglutizione<sup>1,6,7</sup>.

La disfagia è spesso causa di malnutrizione e bisogno di NED (Nutrizione Enterale Domiciliare) nella popolazione anziana e da esse deriva un elevato carico assistenziale per i caregiver, sia che l'anziano viva al proprio domicilio sia che sia ospite presso una Residenza Sanitaria Assistenziale (RSA).

I fabbisogni nutrizionali dell'anziano vengono spesso sottovalutati e non sempre viene effettuato un monitoraggio nutrizionale corretto; inoltre la necessità di somministrare una dieta a consistenza modificata, non sempre congrua per apporti nutrizionali, può contribuire ad accentuare la malnutrizione<sup>1</sup>.

Il *Mini Nutritional Assessment* (MNA), sia nella sua versione breve che in quella completa, è un metodo validato di screening nutrizionale per la popolazione anziana e consente di individuare soggetti normnutriti, a rischio nutrizionale e francamente malnutriti<sup>4</sup>.

Oggetto dell'osservazione sono stati gli anziani disfagici, ospiti delle RSA dell'ASL TO4 del Piemonte, sottoposti attraverso l'MNA a valutazione del loro stato nutrizionale, posto anche in relazione alla qualità della ristorazione della struttura nella quale erano ospiti; al bisogno di utilizzare la NED; ai fattori che, oltre alla disfagia, potevano influenzarlo.

### **Materiali e metodi**

Sono stati valutati presso n 22 RSA afferenti all'ASL TO4 (provincia di Torino), con un numero totale di 1626 ospiti, tutti i soggetti anziani con 65 anni di età<sup>3</sup> che ricevevano prodotti per disfagia (polvere addensante e/o acqua gelificata), secondo la DGR sulla Nutrizione Artificiale Domiciliare della Regione Piemonte - Centro Prescrittore ASL TO4.

Nello stesso periodo e nelle stesse RSA veniva anche valutata l'incidenza di NED per disfagia, sempre nei soggetti anziani con 65 anni di età<sup>3</sup>. Negli ospiti che ricevevano i prodotti per disfagia veniva valutato lo stato nutrizionale secondo l'MNA-Valutazione Globale, sostituendo il BMI (*Body Mass Index*) con la CC (*Calf Circumference*) qualora il peso non fosse rilevabile; venivano estrapolati il grado di motricità e le capacità

**CORRISPONDENZA**

Elisa Mazzetto  
mazzettoeli@gmail.com

nell'alimentazione, rispettivamente Item C dello screening MNA e Item M della valutazione globale MNA; la prevalenza di diabete e di lesioni da decubito.

Nelle RSA venivano esplorate la tipologia di menu e le modalità di distribuzione dei pasti agli ospiti disfaci considerati.

Nello stesso periodo venivano valutati con MNA-Valutazione Globale anche n 30 anziani (età  $\geq$  65 anni), residenti al proprio domicilio con caregiver, che ricevevano prodotti per disfagia, con le stesse caratteristiche di disabilità neuropsicologica dei soggetti ospiti di RSA, con l'obiettivo di avere informazioni sullo stato nutrizionale di un piccolo campione di utenti residenti al proprio domicilio.

## Risultati

Nelle 22 RSA esaminate gli ospiti che ricevevano prodotti per disfagia sono risultati essere 178, corrispondente all'11% del totale degli ospiti; l'incidenza di NED per disfagia nel periodo di osservazione è stata di 77 (5% del totale degli ospiti). L'età degli ospiti che ricevevano prodotti per disfagia, divisi per decenni era: 65-74 anni, n 24 (13%); 75-84 anni, n 62 (35%); > 84 anni, n 92 (= 52%); le donne erano n 130, gli uomini n. 48 (Fig. 1a-b).

Tutti gli ospiti presentavano problemi neuropsicologici, che comportavano un deterioramento cognitivo, secondario a patologia neurovascolare nel 60% dei casi, degenerativa nel 40% dei casi.

Il diabete era presente in 27 ospiti (15% dei casi); le lesioni da decubito in 25 ospiti (14% dei casi). La deambulazione era compromessa in tutti i soggetti esaminati: ancora parzialmente conservata in 13 (7%), possibile solo in carrozzina in 131 (74%), impossibile con allettamento totale in 34 (19%).

Rispetto alle capacità di alimentarsi i soggetti risultavano autonomi nel consumare il pasto in 26 (14%), con necessità di aiuto in 28 (16%), totalmente imboccati in 124 (70%).

Gli ospiti non pesabili erano n 86 (= 48% del totale). L'MNA-Valutazione Globale, eseguito sul totale degli ospiti che ricevevano prodotti per disfagia, risultava compatibile con un normale stato nutrizionale in 35 (20%), con un rischio di malnutrizione in 49 (27%) e con un cattivo stato nutrizionale in 94 ospiti (53%). Suddividendo gli ospiti per fasce età, quella che presentava maggiore prevalenza di malnutrizione era la intermedia (75-84 anni) con il 60% degli ospiti malnutriti; la maggior prevalenza di stato nutrizionale normale si trovava invece nei soggetti più giovani (37,5%) e andava via via decrescendo con l'aumentare delle decenni di età (Fig. 2a-b).

Alcune categorie di ospiti presentavano una prevalenza di malnutrizione superiore alla media: ospiti con lesioni da decubito (n. 25) 84%; allettati (n. 34) 74%; imboccati (n. 126) 60%.

In 43 ospiti (24%) oltre ai prodotti per disfagia, venivano anche somministrati integratori orali liquidi o in crema. Dei 43 ospiti 26 presentavano ancora uno stato nutrizionale normale sec. MNA (60%); n. 7 erano a rischio nutrizionale (16%) e n. 10 già francamente malnutriti (24%). Dopo 60 giorni di somministrazione gli ospiti normonutriti rimanevano tali; non si otteneva alcun recupero delle condizioni nutrizionali dei soggetti a rischio di malnutrizione o già francamente malnutriti; 3 dei 7 soggetti a rischio sviluppavano una franca malnutrizione, con incremento dei soggetti malnutriti dal 24 al 30%.

Solo in n. 3 RSA era presente un menù specifico per disfagia, mentre nelle restanti (n. 19) si procedeva alla frullatura del vitto comune; in 12 RSA la distribuzione del vitto dopo frullatura veniva mantenuta in piatti

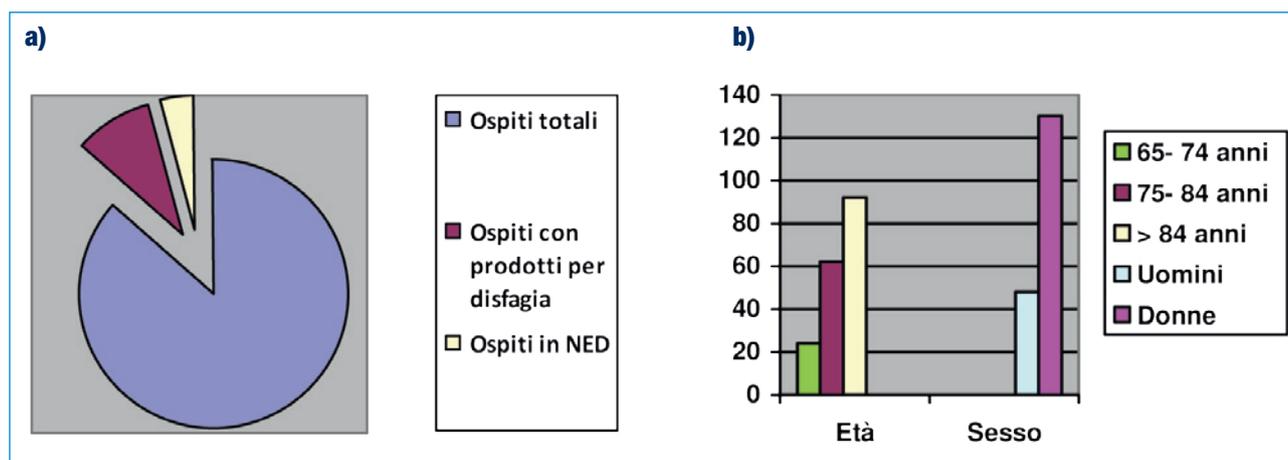
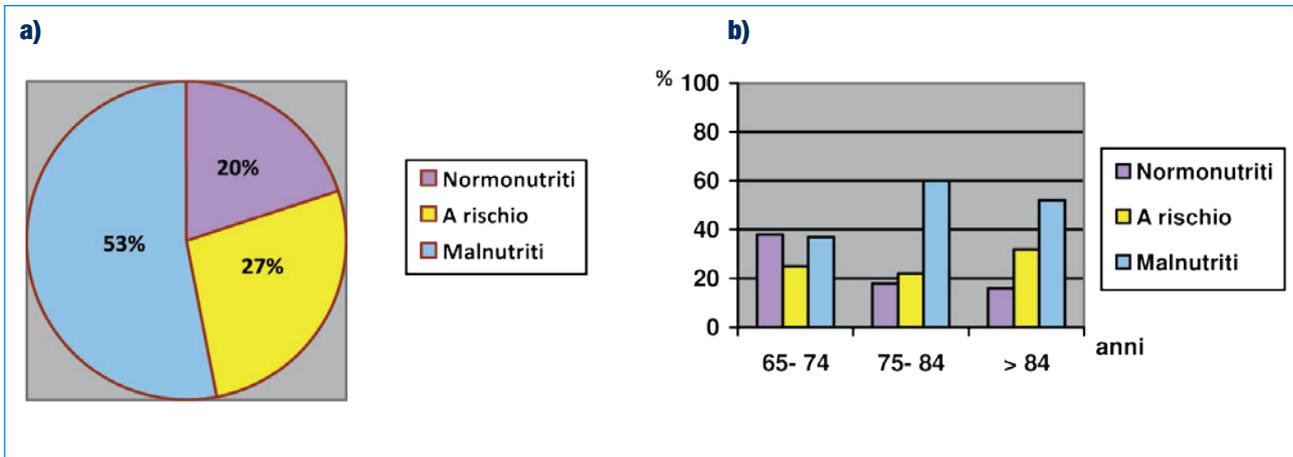


Figura 1. Caratteristiche degli ospiti delle 22 RSA visitate.



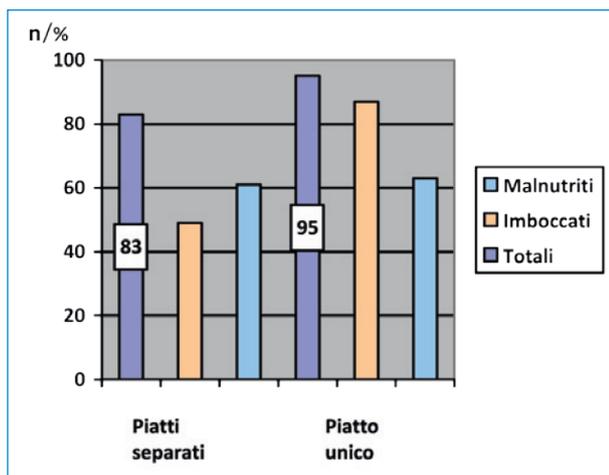
**Figura 2.** Stato nutrizionale degli ospiti sec. MNA (n 178).

separati (2-3 portate), con un numero di ospiti interessati da questo tipo di distribuzione pari a n. 95; in 10 RSA il pasto frullato veniva distribuito in un piatto unico, con un numero di soggetti interessato pari a n. 85.

La prevalenza di malnutrizione nei soggetti che ricevevano il piatto unico era del 59%; nei soggetti che ricevevano piatti separati del 46%, vs una media generale del 53%. L'incidenza della NED nelle strutture che distribuivano il piatto unico era di 44 soggetti in 12 mesi su un totale di 626 ospiti (7%), mentre nelle RSA che distribuivano i piatti separati era di 29 soggetti su 962 totali (3%) (Fig. 3).

Tuttavia, circoscrivendo l'osservazione solo agli ospiti che avevano la necessità di essere imboccati e quindi con un maggior grado di disabilità e di bisogno assistenziale, la prevalenza di malnutrizione era simile sia tra gli ospiti che ricevevano il pasto frullato in un

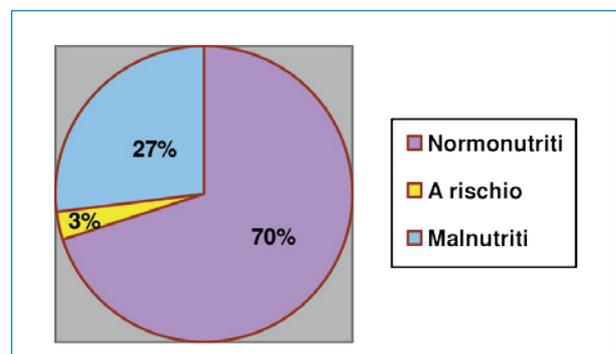
piatto unico che in quelli che ricevevano il pasto in più portate (rispettivamente 63 e 61%). Peraltro, la prevalenza di ospiti che necessitavano di essere imboccati, era molto maggiore nelle RSA dove si optava per la distribuzione con piatto unico (87%) rispetto alle RSA dove si mantenevano i piatti separati (49%), suggerendo che sia la prevalenza di malnutrizione che la scelta delle modalità di distribuzione del pasto fossero anche fortemente condizionate dalla disabilità degli ospiti e dal carico assistenziale che ne derivava. L'MNA-Valutazione Globale dei 30 anziani residenti al proprio domicilio con il caregiver e che ricevevano prodotti per disfagia, risultava compatibile con un normale stato nutrizionale in 21 (70%), con un rischio di malnutrizione in 2 (3%) e con un cattivo stato nutrizionale in 8 (27%) (Fig. 4).



**Figura 3.** Modalità di distribuzione dei pasti e stato di nutrizione negli ospiti con maggior grado di disabilità.

## Conclusioni

I soggetti anziani disfagici, ospiti delle Residenze Sanitarie, rappresentano una popolazione di anziani fragili, con gravi disabilità neuropsicologiche e basso



**Figura 4.** Stato nutrizionale degli anziani residenti al domicilio sec. MNA (n 30).

grado di autonomia, associati ad un'alta prevalenza di età avanzata (52% con età > 84 anni nella nostra casistica); il carico assistenziale che ne deriva è molto elevato.

La malnutrizione e il sottopeso sono problemi comuni nella popolazione anziana e si associano ad aumento della morbilità e della mortalità, influenzando anche la prognosi di alcune malattie croniche <sup>1</sup>.

La malnutrizione è il risultato di un bilancio negativo fra i fabbisogni di nutrienti e il loro introito giornaliero; lo squilibrio può originare sia da un aumento delle richieste che da una riduzione degli introiti.

Peraltro è noto che l'atrofia cerebrale, impattando sulle regioni coinvolte nella regolazione dell'appetito e del bilancio energetico, può indurre comportamenti alimentari alterati, che richiedono un'assistenza ai pasti via via crescente e più difficoltosa <sup>1</sup>.

A loro volta, la perdita di peso e la malnutrizione hanno un impatto significativo sullo stato cognitivo e sui sintomi funzionali; quindi un monitoraggio intenso dello stato nutrizionale e l'utilizzo di strategie per prevenire o curare la malnutrizione nell'anziano sono fondamentali <sup>2,3</sup>.

Gli strumenti di valutazione del rischio e dello stato nutrizionale sono molti: rilevazione della ingesta attraverso il diario alimentare; storia del peso; calcolo dell'Indice di Massa Corporea; misurazioni antropometriche, quali le pliche, la circonferenza del braccio e del polpaccio; screening nutrizionali, quali l'MNA; marker biumorali; scale di valutazione dei comportamenti alimentari e di necessità di assistenza ai pasti; misure della spesa energetica e della composizione corporea <sup>1</sup>.

Nel nostro studio abbiamo deciso di utilizzare l'MNA-Valutazione Globale, che è un test di screening validato, con una sensibilità del 74% e una specificità del 95%, utilizzato nella popolazione anziana, sia per diagnosticare la malnutrizione che per individuare i soggetti che ne sono a rischio, sia nella versione che prevede il calcolo dell'indice di massa corporea che in quella che prevede la misurazione della Circonferenza del Polpaccio, quando il peso non è disponibile <sup>4</sup>.

Gli interventi rivolti a migliorare lo stato nutrizionale devono tenere conto del contesto in cui l'anziano con disabilità neuropsicologica conduce la propria vita (abitazione privata o Residenza Sanitaria) <sup>5</sup>.

La formazione e l'educazione del caregiver; il contesto in cui i pasti vengono somministrati e consumati; l'assistenza al pasto; l'eventuale utilizzo di supplementi orali sono fondamentali.

Il momento del pasto rappresenta un forte impegno assistenziale e può richiedere anche oltre 40 minuti per persona. Così ne deriva che spesso i pasti possono essere insufficienti, frettolosi, soprattutto nelle

persone che hanno maggiori difficoltà ad alimentarsi autonomamente <sup>1</sup>.

Particolarmente nei soggetti affetti da demenza, che non sono in grado di esprimere i propri bisogni o lo fanno con difficoltà, è importante non dare per scontato che un ospite che non mangia o mangia poco, lo faccia perché esprime la volontà di non mangiare; infatti potrebbe non essere in grado di riconoscere il cibo oppure, se interrompe precocemente il pasto, potrebbe essere una difficoltà a concentrarsi; un incoraggiamento, una leggera insistenza e tempi sufficienti potrebbero consentire di completare il pasto <sup>1</sup>.

Varie strategie sembrano poter migliorare e incrementare il pasto: spazi non troppo ampi e colorati; la possibilità di percepire i profumi dei cibi che vengono preparati; tempi sufficienti e ambiente rilassato, senza distrazioni; musica di sottofondo; luminosità sufficiente; la posizione a tavola <sup>1</sup>.

I supplementi di proteine e Calorie attraverso la somministrazione di integratori orali negli anziani a rischio di malnutrizione, al fine di incrementare gli apporti nutrizionali, si associano ad un significativo aumento di peso e ad una riduzione del rischio di mortalità, in misura proporzionale alla quota calorica giornaliera somministrata <sup>2</sup>. Tuttavia alcune considerazioni devono essere fatte.

Non sempre gli integratori orali sono graditi agli ospiti anziani e possono associarsi ad una riduzione degli alimenti naturali, consumati ai pasti <sup>2</sup>.

Questo secondo aspetto sembra essere tanto maggiore quanto più è basso l'Indice di Massa Corporea del soggetto e tanto più le funzioni cognitive e comportamentali sono compromesse, suggerendo che i soggetti anziani con più alto grado di compromissione, sono quelli che meno possono beneficiare dell'assunzione degli integratori orali, in quanto più spesso vengono somministrati e assunti in sostituzione del pasto <sup>2</sup>.

Nella nostra esperienza, benché l'endpoint primario dello studio non fosse l'efficacia degli integratori orali sullo stato nutrizionale degli ospiti anziani disfacili delle Residenze Sanitarie, bensì la valutazione del loro stato nutrizionale, in relazione al grado di disabilità e di patologie associate, la loro assunzione in una parte degli ospiti valutati (n. 43 soggetti su 178, pari al 24%) ha consentito di osservare il mantenimento dello stato nutrizionale in coloro che ancora erano normali (n. 26), mentre in 3 su 7 ospiti a rischio malnutrizione non dimostravano alcuna efficacia e nei 10 soggetti già malnutriti gli integratori non ne consentivano un miglioramento.

Verosimilmente in questi soggetti si configurava la situazione prima riportata (integratori assunti in sostitu-

zione del pasto o di parte del pasto) oppure i tempi di osservazione erano stati insufficienti (2 mesi). Ulteriori studi si renderanno necessari in tal senso.

L'invecchiamento si associa, in un'elevata percentuale di casi, a sarcopenia, la quale clinicamente si definisce come la perdita di massa muscolare e nell'anziano può dipendere da una sua mancata utilizzazione (deficit di deambulazione, allettamento); da una perdita fisiologica, legata all'invecchiamento; da un'insufficiente introduzione proteico-calorica; dalla coesistenza di malattie croniche. Rappresenta un fattore indipendente di mortalità e ospedalizzazione, associandosi spesso ad alterazioni della capacità immunitaria dell'individuo<sup>6,7</sup>. Con la perdita di massa muscolare, l'interleukina 6, principale citochina infiammatoria, prodotta essa stessa dal muscolo, aumenta.

Nell'anziano il fabbisogno proteico è aumentato; nei soggetti con patologia acuta o sarcopenici può addirittura aumentare fino a 1,5-2 g/kg/die<sup>6</sup>.

La sarcopenia dell'anziano può anche interessare i muscoli della deglutizione (lingua, pavimento buccale ecc.); si viene così a creare un circolo vizioso fra disfagia, malnutrizione/sarcopenia, accentuazione della disfagia, peggioramento della malnutrizione/sarcopenia. Le integrazioni proteiche e gli aminoacidi essenziali possono interrompere questo circolo vizioso.

La malnutrizione proteica è linearmente correlata alla perdita di efficienza del sistema immunitario quindi una dieta integrata con aminoacidi essenziali ad alto tenore di leucina può trattare la sarcopenia e contemporaneamente ridurre il rischio di infezioni o favorirne la guarigione<sup>8,9</sup>.

La disfagia può contribuire all'instaurarsi della malnutrizione e la malnutrizione a sua volta contribuisce a ridurre le capacità funzionali dell'individuo, fra cui anche quella della deglutizione<sup>10</sup>.

Alla luce di quanto su esposto ci sentiamo di poter affermare che nella nostra esperienza i soggetti anziani disfagici ospiti di RSA sono una popolazione con un'elevata prevalenza di malnutrizione e sarcopenia, le quali a loro volta correlano con il grado di disabilità e il carico assistenziale che ne deriva.

La dieta a consistenza modificata viene raccomandata nei soggetti disfagici per promuovere una deglutizione più sicura e ridurre il rischio di aspirazione; tuttavia vari Autori documentano come i pazienti che consumano una dieta a consistenza modificata abbiano apporti nutrizionali giornalieri significativamente ridotti, sia per quanto riguarda le proteine che le Calorie e di conseguenza presentino un aumentato rischio di malnutrizione<sup>1</sup>.

D'altra parte gli anziani con gravi disabilità sono dipendenti da altri anche per quanto riguarda il consu-

mo del pasto e il carico assistenziale che ne deriva per gli operatori o i caregiver condiziona le modalità di somministrazione del pasto, potendo ancora ulteriormente compromettere lo stato nutrizionale dell'anziano<sup>1</sup>.

La diagnosi precoce di malnutrizione e sarcopenia è fondamentale per prevenire le devastazioni degli stadi avanzati.

I fabbisogni nutrizionali dell'ospite anziano disfagico non devono mai essere sottostimati; devono essere garantiti livelli di assistenza adeguati, con tempo sufficiente dedicato al pasto; qualità della ristorazione e buona varietà della dieta a consistenza modificata. Quando l'alimentazione naturale non è sufficiente a coprire i fabbisogni nutrizionali dell'ospite, gli integratori orali possono rappresentare un utile ausilio; tuttavia, nella nostra esperienza e per la tipologia di soggetti che abbiamo analizzato, restano ancora da meglio puntualizzare tipologia di integratori, tempi e modalità di somministrazione, soprattutto nei soggetti già malnutriti o a rischio di malnutrizione.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> *Nutrition and dementia*. ADI 2014.
- <sup>2</sup> Milne AC, Potter J, Vivanti A, et al. *Protein and energy supplementation in elderly people at risk from malnutrition*. Cochrane Database Syst Rev 2009;2:CD003288.
- <sup>3</sup> Prince M, Acosta D, Ferri CP et al. *Dementia incidence and mortality in middle- income countries, and associations with indicators of cognitive reserve: a 10/66 Dementia Research Group population – based cohort study*. Lancet, 380:2012;50-8.
- <sup>4</sup> Di Maria-Ghalili RA, Amella EJ. *Try this: best practices in nursing care to older adults*. www.hartfordign.org and/or www.ConsultGeriRN.org;2012.
- <sup>5</sup> Adamson AJ, Collerton J, Davies K, et al. *Nutrition in advanced age: dietary assessment in the Newcastle 85+ study*. Eur J Clin Nutr 2009;63:S6-18.
- <sup>6</sup> Dioguardi FS. *Sarcopenia, wasting e cachessia nell'anziano*. Geriatria 2011;XXIII:147-9.
- <sup>7</sup> Pilotto A, Aquilani R, Boschi F, et al. *Fragilità e sarcopenia nell'anziano: la posizione della Fondazione A.D.I. (Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica)*. ADI 2014;6:1.
- <sup>8</sup> Aquilani R, Zuccarelli GC, Dioguardi FS et al. *Effects of oral amino acids supplementation on long-term care-acquired infections in elderly patients*. Arch Gerontol Geriatr 52:2011;123-8.
- <sup>9</sup> Ferrando AA, Paddon-Jones D, Hays NP et al. *EAA supplementation to increase nitrogen intake improves muscle function during bed rest in the elderly*. Clin Nutr 29:2010;18-23.
- <sup>10</sup> Serra-Prat M, Palomera M, Gomez C et al. *Oropharyngeal dysphagia as a risk factor for malnutrition and lower respiratory tract infection in independently living older persons: a population based prospective study*. Age ageing 2012;41:376-81.

# I probiotici tra evidenze empiriche del passato e prospettive scientifiche del futuro

**Dolores Sgambato,  
Maddalena Iadevaia**

*Dipartimento di Medicina Internistica  
e Sperimentale "Magrassi e Lanzara",  
Unità di Epato-Gastroenterologia,  
Seconda Università di Napoli*

## Il microbiota intestinale

Sin dalle prime ore dopo il parto il tratto gastrointestinale viene colonizzato da una miriade di popolazioni batteriche che costituiscono il cosiddetto Microbiota Intestinale (MI). Esso sviluppa rapporti di intima interazione con l'organismo, contribuendo in maniera determinante allo stato di difesa e di benessere complessivo, com'era già stato intuito in passato <sup>1</sup>. A supporto di tale affermazione si potrebbero citare i numerosi riscontri che nel corso degli anni hanno ampiamente documentato alterazioni del MI in svariate patologie sia a carico dell'apparato gastrointestinale <sup>2</sup> che in condizioni correlate ad allergopatie, disfunzioni immunitarie, endocrine e metaboliche. È bene inoltre precisare che la composizione del MI è influenzata dall'età dell'ospite ed è perciò caratterizzata da una propria intrinseca dinamica evolutiva alla quale concorrono naturalmente anche fattori dietetici e ambientali. In considerazione di questi aspetti di notevole rilevanza clinica, non sorprende pertanto la vivacità che anima la ricerca sulla composizione e sulla definizione di nuovi ruoli del MI nel contesto, non soltanto del normale percorso di crescita, a partire dalle prime ore di vita, ma anche di un possibile intervento modulatore nei confronti di vari processi fisiopatologici, tra cui quelli riguardanti l'attività peristaltica, l'asse intestino-cervello e la risposta immunitaria.

## I probiotici

I probiotici sono microrganismi vitali che, assunti in una quantità opportuna, determinano effetti benefici non soltanto nei confronti del MI, ma anche per la salute dell'individuo. Soltanto alcune specie, però, sulla base delle evidenze scientifiche, possiedono i requisiti codificati a livello internazionale, tra cui origine umana, resistenza alla secrezione gastrica, adesione alla mucosa e capacità di colonizzare l'intestino, assenza di effetti collaterali, sicurezza e, ovviamente, sopravvivenza nei preparati destinati alla vendita. I probiotici, disponibili sotto forma di integratori alimentari e preparati farmaceutici <sup>3</sup>, agiscono attraverso diversi meccanismi, specifici per ciascun ceppo, in grado di influenzare la funzione e la composizione del MI e, di conseguenza, la risposta immunologica ed epiteliale dell'organismo ospite. Essi sono utili in tutte le fasce d'età per ristabilire l'equilibrio intestinale, nel caso in cui il MI sia stato compromesso da una patologia, da interventi chirurgici, diete sbilanciate oppure dall'assunzione di antibiotici, in particolare quelli "ad ampio spettro". Questi ultimi, infatti, possono distruggere una quota considerevole della microflora intestinale <sup>4</sup>, instaurando in

**CORRISPONDENZA**

*Maddalena Iadevaia  
maddalenaiadevaia@hotmail.com*

questo modo condizioni favorevoli allo sviluppo di microrganismi patogeni: alcuni rilievi documentano che nel 14% degli individui trattati con antibiotici si verificò diarrea<sup>5</sup>, che talvolta può diventare cronica o persistente e, in un quarto dei casi, è causata da *Clostridium difficile*<sup>6</sup>, un batterio che, in particolare negli anziani, può portare al ricovero ospedaliero e porre seri problemi di resistenza agli antibiotici.

Altre importanti indicazioni all'impiego dei probiotici sono la prevenzione delle diarree infettive, tra cui la diarrea del viaggiatore, a cui sono esposti coloro che si recano in paesi tropicali o a rischio igienico, la stipsi, la diatesi allergica, la malattia infiammatoria dell'intestino (IBD; in primis malattia di Crohn e colite ulcerosa), le infezioni cutanee e urinarie<sup>7</sup>. La loro azione è correlabile a svariati meccanismi, riconducibili sia all'effetto competitivo nei confronti degli agenti patogeni, sia alla modulazione del sistema immunitario<sup>8</sup>. In riferimento a una revisione Cochrane<sup>9</sup> si può inoltre affermare che i probiotici promuovono una riduzione non soltanto della durata, ma anche della gravità della diarrea infettiva e si propongono pertanto come uno strumento di notevole interesse.

## Due specie probiotiche di particolare interesse

La maggior parte dei probiotici appartiene al genere *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, i quali rappresentano batteri anaerobi Gram-positivi, non patogeni, che possono essere ritrovati nella parte distale del piccolo intestino e nel grosso intestino di uomini e di animali, in virtù della loro resistenza all'ambiente acido (gastrico) e alcalino (biliare). In particolare *Bifidobacterium longum* e *Lactobacillus rhamnosus* sono probiotici di notevole rilevanza, come documenta la vasta letteratura scientifica inerente.

*Bifidobacterium longum* appartiene a una delle 32 specie del genere *Bifidobacterium*, è catalasi negativo, a forma di asta, ed è uno dei primi a colonizzare il tratto gastrointestinale del genere umano nell'età infantile, dove costituisce il 90% della popolazione batterica. Più in dettaglio di particolare interesse si propone la sottospecie di BB536, che in un preparato di recente introduzione in commercio è stata associata a *Lactobacillus rhamnosus* HN001.

### *Bifidobacterium longum* BB536

La vitalità di *Bifidobacterium longum* BB536® è stata documentata da uno studio su sei volontari mediante perfusione intestinale<sup>10</sup>, dal quale è emerso che esso è in grado di superare la barriera acida gastrica e di mantenere la propria vitalità ai bassi valori di

pH che caratterizzano l'ambiente gastrico. *B. longum* BB536® inoltre sopravvive a livello digiunale e raggiunge il colon grazie a un'idrolasi che consente di deconiugare sei tipi differenti di acidi biliari<sup>11</sup>.

Come emerso da uno studio su volontari sani esso ha indotto un miglioramento del microambiente intestinale, dell'alvo e delle caratteristiche delle feci (colore e forma)<sup>12</sup> e al tempo stesso ha determinato una riduzione della concentrazione di ammoniaca fecale e dell'attività di alcuni enzimi fecali. L'impiego di *B. longum* BB536, oltre ad aumentare la concentrazione di bifidobatteri nella flora fecale, promuove una riduzione delle colonie di *Enterobacteriaceae* e *Clostridium perfringens* e un aumento del volume fecale. Tali riscontri si integrano con un'importante osservazione relativamente alla modulazione dell'asse intestino-cervello: *B. longum* BB536, infatti, normalizza nell'ippocampo il livello di BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*), una neurotrofina che risulta normalmente ridotta nelle sindromi ansioso-depressive associate alla colite cronica, e riduce l'eccitabilità dei neuroni enterici<sup>13</sup>, svolgendo pertanto un'efficace azione nei confronti dell'attività intestinale.

Un altro ambito di notevole importanza e di intenso e promettente studio dei probiotici è quello delle allergopatie, in termini sia di possibile intervento preventivo sia di intervento sulla flogosi e sulla disregolazione del sistema immunitario. *B. longum* BB536 ha dimostrato un'attività soppressiva nei confronti della reattività allergica<sup>14 15</sup>, con attenuazione della sintomatologia oculare e respiratoria in individui affetti da pollinosi e conseguente riduzione del consumo di farmaci. Oltre ai riscontri positivi sui MI ottenuti dal suo impiego in gravidanza e in età neonatale, epoca in cui il MI gioca un ruolo fondamentale nei processi difensivi e nell'instaurazione della tolleranza agli antigeni alimentari e ambientali, *B. longum* BB536 si è rivelato utile nel contrastare il declino del sistema immunitario legato all'età e a condizioni patologiche<sup>16</sup>: nell'individuo anziano ha infatti condizionato una minore probabilità di contrarre l'infezione da virus influenzale e ha promosso una migliore risposta alla vaccinazione contro tale patogeno.

Un altro contesto di ricerca si occupa del possibile ruolo dei probiotici nel controllo metabolico: da studi sia su modelli sperimentali animali sia sull'uomo *B. longum* BB536 ha dimostrato effetti favorevoli sull'assetto lipidico, promuovendo una riduzione della colesterolemia totale e frazionata<sup>17</sup> e della trigliceridemia<sup>18</sup>.

### *Lactobacillus rhamnosus* HN001

Anche *Lactobacillus rhamnosus* HN001 ha dimostrato di possedere i prerequisiti necessari per so-

pravvivere al transito gastrointestinale essendo resistente a bassi valori di pH, agli enzimi digestivi e a concentrazione di bile relativamente elevate<sup>19</sup>, di aderire alle linee cellulari di epitelio intestinale e di antagonizzare l'attività di numerosi microrganismi patogeni quali stafilococco aureo meticillino-resistente<sup>20</sup>, *Escherichia coli* enterotossigena<sup>21</sup> e *Streptococcus mutans*<sup>22</sup>. Come è stato osservato in soggetti anziani<sup>23</sup>, esso contrasta l'insediamento di *Clostridium difficile* grazie a un effetto di potenziamento dei meccanismi difensivi<sup>24</sup>, delineandosi così quale importante opportunità di prevenzione della diarrea procurata da questo e da altri patogeni enterici a elevata virulenza, tra cui *Salmonella typhimurium*<sup>25</sup>. Prerogative di *L. rhamnosus* HN001 sono infatti l'azione di sostegno all'immunità umorale (produzione di anticorpi) e cellulare<sup>26</sup> nonché la capacità di esplicare attività regolatorie<sup>27,28</sup>, che si traducono in una riduzione dei processi flogistici, come quelli caratterizzanti la IBD, nella promozione del mantenimento dell'integrità della mucosa intestinale<sup>29</sup>.

Per quanto riguarda la modulazione allergica uno studio in vivo<sup>30</sup> ha invece documentato che la supplementazione in gravidanza con *L. rhamnosus* HN001, iniziata 2-5 settimane prima del parto e proseguita per 6 mesi nelle donne che allattavano, si è associata a maggiori livelli di IFN- $\gamma$  ( $p = 0,026$ ) nel cordone ombelicale e nel sangue ( $p = 0,034$ ) rispetto al gruppo placebo e a maggiori livelli di TGF- $\beta$ 1 e IgA nel latte materno. Questi dati sono del tutto in linea con le conclusioni di un altro studio randomizzato in doppio cieco controllato con placebo: la supplementazione con *L. rhamnosus* HN001 di madri (dalla 35° settimana di gravidanza fino a 6 mesi dopo il parto) e bambini (fino a 2 anni d'età) con predisposizione allergica aveva consentito di dimezzare la prevalenza cumulativa di eczema<sup>31</sup>.

## Considerazioni conclusive

È opportuno precisare che nel prescrivere o suggerire un probiotico va considerato il numero di batteri che esso contiene, le specie in esso presenti, le caratteristiche e l'efficacia clinica, documentata dalla letteratura scientifica. L'orientamento verso un singolo componente è giustificato da un obiettivo mirato, ma il più delle volte le problematiche intestinali sono caratterizzate da una sintomatologia eterogenea: la scelta di un mix di ceppi batterici assicura un'efficacia maggiore di un probiotico monocomponente<sup>32</sup>, grazie a un'azione sinergica sul microbiota, sulla mucosa e sul sistema immunitario dell'intestino.

L'associazione tra le alterazioni del MI e alcune condizioni patologiche sembra ormai un'osserva-

zione consolidata, anche se mancano ancora solide evidenze sugli effetti della somministrazione di probiotici e sui target nei cui confronti essi svolgono la propria azione.

Attualmente sono in fase di valutazione nuove possibili applicazioni dei probiotici, al di là degli effetti sul tratto gastrointestinale, come per esempio nella sindrome metabolica, nel diabete mellito e nell'obesità. Ceppi di probiotici con modificazione delle componenti della membrana cellulare o probiotici derivanti dall'associazione di più ceppi batterici potrebbero rappresentare un'alternativa per la terapia delle malattie infiammatorie dell'intestino. Applicazioni più efficaci dei probiotici nelle patologie determinate da alterazione del MI richiedono tuttavia una migliore comprensione delle interazioni esistenti tra fattori genetici, ambientali e microbici: tale approccio potrà facilitare l'identificazione di sottogruppi di pazienti che più verosimilmente saranno responsivi alla modulazione del MI mediante l'impiego di probiotici specifici per il singolo individuo, nella prospettiva di un orientamento del tutto personalizzato, in perfetta analogia e curioso parallelismo con il razionale che caratterizza la nuova era della farmacogenomica.

## Bibliografia

- 1 Bäcked F, Ley RE, Sonnenburg JL et al. *Host-bacterial mutualism in the human intestine*. Science 307;1915-20.
- 2 Jalanka-Tuovinen J1, Salonen A, Nikkilä J et al. *Intestinal microbiota in healthy adults: temporal analysis reveals individual and common core and relation to intestinal symptoms*. PLoS One 2011;6:e23035.
- 3 Sanders ME, Guarner F, Guerrant R et al. *An update on the use and investigation of probiotics in health and disease*. Gut 2013;62:787-96.
- 4 Johnston BC, Supina AL, Ospina M, et al. *Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea*. Cochrane Database Syst Rev 2007;CD004827.
- 5 Conway S, Hart A, Clark A, et al. *Does eating yogurt prevent antibiotic associated diarrhea? A placebo-controlled randomized trial in general practice*. Br J Gen Pract 2007;57:953-9.
- 6 Green A. *Probiotics and antibiotics - should they be given together? The clinical use of probiotics*. Ed Barlow J. 2010, pp. 33-5.
- 7 Schultz M, Sartor RB. *Probiotics and inflammatory bowel diseases*. Am J Gastroenterol 2000;95:S19-21.
- 8 Ullisse S, Gionchetti P, D'Alò S, et al. *Expression of cytokines, inducible nitric oxide synthase, and matrix metalloproteinases in pouchitis: effects of probiotic treatment*. Am J Gastroenterol 2001;96:2691-91.
- 9 Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, et al. *Probiotics for treating acute infectious diarrhoea*. Cochrane Database Syst Rev 2010;11:CD003048.
- 10 Pochart P, Marteau P, Bouhnik Y, et al. *Survival of bifidobacteria ingested via fermented milk during their passage*

- through the human small intestine: an in vivo study using intestinal perfusion. *Am J Clin Nutr* 1992;55:78-80.
- 11 Grill J, Schneider F, Crociani J, et al. Purification and characterization of conjugated bile salt hydrolase from *Bifidobacterium longum* bb536. *Appl Environ Microbiol* 1995;61:2577-82.
  - 12 Ogata T, Kingaku M, Yaeshima T, et al. Effect of *Bifidobacterium longum* BB536 yogurt administration on the intestinal environment of healthy adults. *Microb Ecol Health Dis* 1999;11:41-5.
  - 13 Bercik P, Park AJ, Sinclair D, et al. The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23:1132-9.
  - 14 Takahashi N, Kitazawa H, Iwabuchi N, et al. Immunostimulatory oligodeoxynucleotide from *Bifidobacterium longum* suppresses Th2 immune responses in a murine model. *Clin Exp Immunol* 2006;145:130-8.
  - 15 Iwabuchi N, Takahashi N, Xiao JZ, et al. Suppressive effects of *Bifidobacterium longum* on the production of Th2-attracting chemokines induced with T cell-antigen-presenting cell interactions. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2009;55:324-34.
  - 16 Akatsu H, Iwabuchi N, Xiao JZ, et al. Clinical effects of probiotic *Bifidobacterium longum* BB536 on immune function and intestinal microbiota in elderly patients receiving enteral tube feeding. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013; 37:631-40.
  - 17 Al-Sheraji SH, Ismail A, Manap MY, et al. Hypocholesterolaemic effect of yoghurt containing *Bifidobacterium pseudocatenulatum* G4 or *Bifidobacterium longum* BB536. *Food Chem* 2012;135:356-61.
  - 18 Andrade S, Borges N. Effect of fermented milk containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium longum* on plasma lipids of women with normal or moderately elevated cholesterol. *J Dairy Res* 2009;76:469-74.
  - 19 Prasad J, Smart JB, Gopal PK, et al. Selection and characterisation of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains for use as probiotics. *Int Dairy J* 1998;8:993-1002.
  - 20 Warrack S, Panjkar P, Duster M, et al. Tolerability of a probiotic in subjects with a history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonisation. *Benef Microbes* 2014;5:389-95.
  - 21 Gopal PK, Prasad J, Smart J, et al. In vitro adherence properties of *Lactobacillus rhamnosus* DR20™ and *Bifidobacterium lactis* DR10™ strains and their antagonistic activity against an enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Int J Food Microbiol* 2001;67:207-16.
  - 22 Lin X, Chen X, Chen Y, et al. The effect of five probiotic lactobacilli strains on the growth and biofilm formation of *Streptococcus mutans*. *Oral Dis* 2015;21:e128-34.
  - 23 Lahtinen SJ, Forssten S, Aakko J, et al. Probiotic cheese containing *Lactobacillus rhamnosus* HN001™ and *Lactobacillus acidophilus* NCFM® modifies subpopulations of fecal lactobacilli and *Clostridium difficile* in the elderly. *Age (Dordr)* 2012;34:133-43.
  - 24 Cross ML, Mortensen RR, Kudsk J, et al. Gill Dietary intake of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 enhances production of both Th1 and Th2 cytokines in antigen-primed mice. *Med Microbiol Immunol* 2002;191:49-53.
  - 25 Gill HS, Rutherford KJ. Probiotic supplementation to enhance natural immunity in the elderly: effects of a newly characterized immunostimulatory strain *Lactobacillus rhamnosus* HN001™ (DR20™) on leucocyte phagocytosis. *Nutr Res* 2001;21:183-9.
  - 26 Hu Q, Gill HS. Immune protection mediated by the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* HN001™ (DR20™) against *Escherichia coli* O157:H7 infection in mice. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2002;34:59-64.
  - 27 Gill HS. Stimulation of the immune system by lactic cultures. *Int Dairy J* 1998;8:535-44.
  - 28 Cross ML, Mortensen RR, Kudsk J, et al. Dietary intake of *Lactobacillus rhamnosus* HN001™ enhances production of both TH1 and Th2 cytokines in antigen-primed mice. *Med Microbiol Immunol* 2002;191:49-53.
  - 29 Good M, Sodhi CP, Ozolek JA, et al. *Lactobacillus rhamnosus* HN001 decreases the severity of necrotizing enterocolitis in neonatal mice and preterm piglets: evidence in mice for a role of TLR9. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014;306:G1021-32.
  - 30 Prescott SL, Wickens K, Westcott L, et al; Probiotic Study Group. Supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* or *Bifidobacterium lactis* probiotics in pregnancy increases cord blood interferon-gamma and breast milk transforming growth factor-beta and immunoglobulin A detection. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1606-14.
  - 31 Wickens K, Black PN, Stanley TV, et al; Probiotic Study Group. A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:788-94.
  - 32 Chapman CM, Gibson GR, Rowland I. Health benefits of probiotics: are mixtures more effective than single strains? *Eur J Nutr* 2011;50:1-17.

## Risposte ai questionari precedenti 2015, vol. 7, n. 1

### Diabete e Ramadan: una realtà da gestire

Giuseppe Fatati, Simone Casucci, Laura Cipolloni, Miryam Ciotola, Alessio Lai, Giovanni Careddu, Mario Parillo, Giuseppe Pipicelli, Natalia Visalli, Lucia Fontana, Maria Altomare, Santina Abbruzzese, Silvia Carletti, Sergio Leotta

<b>1. La riduzione dell'introito di cibo nei diabetici in trattamento:</b>
a. non è una causa nota di ipoglicemia
b. non è una causa nota di ipoglicemia solo negli obesi
c. è una causa nota di ipoglicemia solo negli obesi
d. <b><i>è una causa nota di ipoglicemia</i></b>
<b>2. Durante il Ramadan, il controllo della glicemia:</b>
a. non è consentito dall'alba al tramonto
b. costituisce rottura del digiuno
c. <b><i>non costituisce rottura del digiuno</i></b>
d. non costituisce rottura del digiuno solo in casi ben determinati
<b>3. Durante il Ramadan gli insulino-sensibilizzanti (metformina e pioglitazone):</b>
a. <b><i>non inducono ipoglicemia e il dosaggio non deve essere modificato</i></b>
b. non inducono ipoglicemia, ma il dosaggio deve essere modificato
c. inducono ipoglicemia
d. inducono ipoglicemia se il dosaggio non è modificato
<b>4. Le incretine sono tra i farmaci:</b>
a. meno tollerati e necessitano di titolazione
b. <b><i>meglio tollerati e non necessitano di titolazione</i></b>
c. meglio tollerati ma necessitano di titolazione
d. da evitare

## Alimentazione, sport e diabete mellito tipo 1

Viviana Russo, Cristina De Fazio, Gerardo Corigliano

<b>1. La nutrizione dello sportivo con diabete:</b>
a. è totalmente diversa da quella della popolazione generale
b. deve essere particolarmente ricca in proteine e grassi
c. <b><i>non si discosta da quella della popolazione generale</i></b>
d. deve essere a base di carni grasse ed insaccati
<b>2. Quale tipo di esercizi fisici devono essere preferiti dallo sportivo con DMT1?</b>
a. <b><i>esercizi aerobici a bassa intensità, protratti a lungo</i></b>
b. esercizi anaerobici
c. esercizi aerobici a bassa intensità di breve durata
d. alternanza di esercizi fisici aerobici e anaerobici
<b>3. Il conteggio dei CHO:</b>
a. è una metodica che porta all'acquisizione di competenze specifiche in merito alla quantità di CHO contenuta negli alimenti
b. consentirà allo sportivo diabetico di gestire al meglio la patologia
c. <b><i>entrambe le precedenti</i></b>
d. nessuna delle precedenti
<b>4. Quale delle seguenti affermazioni è vera:</b>
a. <b><i>l'attività fisica va sospesa immediatamente in caso di ipoglicemia</i></b>
b. evitare l'attività se la glicemia è maggiore di 100 mg/dl
c. praticare attività fisica in caso di glicemia maggiore di 300 mg/dl
d. praticare attività fisica con glicemia inferiore a 70 mg/dl

## Gli acidi grassi omega-3 nel trattamento delle artropatie infiammatorie

Francesco Ursini, Saverio Naty, Rosa Daniela Grembiale

<b>1. Quali di questi farmaci non si utilizza nel trattamento delle artriti infiammatorie?</b>
a. methotrexate
b. FANS
c. <b><i>gabapentin</i></b>
d. prednisone
<b>2. Quali di questi omega-3 sono di origine vegetale?</b>
a. <b><i>ALA</i></b>
b. EPA
c. DHA
d. Tutte le precedenti
<b>3. Quali di queste citochine non hanno un ruolo diretto nella fisiopatologia dell'artrite reumatoide?</b>
a. TNF alfa
b. <b><i>IL-2</i></b>
c. IL-6
d. IL-1
<b>4. Attraverso quale meccanismo gli omega-3 riducono la sintesi di leucotrieni e prostaglandine?</b>
a. ridotta espressione della COX
b. ridotta espressione della 5-LOX
c. <b><i>competizione sulla COX con l'acido arachidonico</i></b>
d. tutte le precedenti

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE. alli 60 mg capsule rigide. 2. **COMPOSIZIONE**

#### **QUALITATIVA E QUANTITATIVA.** Ogni capsula rigida contiene 60 mg di orlistat. Per

l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. 3. **FORMA FARMACEUTICA.**

Capsula rigida. La capsula ha una banda centrale di colore blu scuro, e testa e corpo di

colore turchese con impresso "alli". 4. **INFORMAZIONI CLINICHE.** 4.1 **Indicazioni**

**terapeutiche.** alli è indicato per la perdita di peso in adulti sovrappeso (indice di massa

corporea, BMI,  $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup>) e deve essere assunto in associazione a una dieta moderatamente

ipocalorica e a ridotto contenuto di grassi. 4.2 **Posologia e modo di somministrazione.**

**Posologia. Adulti.** Il dosaggio raccomandato di alli è di una capsula da 60 mg da assumere

tre volte al giorno. Non si devono assumere più di tre capsule da 60 mg nelle 24 ore. La dieta e

l'esercizio fisico sono componenti importanti di un programma per perdere peso. Si

raccomanda di iniziare una dieta ed un programma di esercizio fisico prima di cominciare il

trattamento con alli. Durante il trattamento con orlistat, il paziente deve seguire una dieta

bilanciata dal punto di vista nutrizionale e moderatamente ipocalorica, che contenga circa il

30% di calorie derivanti dai grassi (per es. in una dieta da 2.000 kcal al giorno, questo

equivale ad un quantitativo < 67 g di grassi). L'assunzione giornaliera di grassi, carboidrati e

proteine deve essere distribuita nei tre pasti principali. La dieta e il programma di esercizio

fisico devono continuare anche quando il trattamento con alli viene sospeso. Il trattamento

non deve superare i 6 mesi. I pazienti che non riescono a perdere peso dopo 12 settimane

di trattamento con alli, devono consultare il loro medico o farmacista. Potrebbe essere

necessario interrompere il trattamento. **Popolazioni speciali.** Anziani ( $\geq 65$  anni). Sono

disponibili solo dati limitati sull'uso di orlistat negli anziani. Tuttavia, dal momento che orlistat

è assorbito solo in minima parte, non è necessario alcun aggiustamento della dose negli

anziani. **Insufficienza epatica e renale.** Gli effetti di orlistat nei soggetti con insufficienza

epatica e/o renale non sono stati studiati (vedere paragrafo 4.4). Tuttavia, dal momento che

orlistat è assorbito solo in minima parte, non è necessario alcun aggiustamento della dose

nei soggetti affetti da insufficienza epatica e/o renale. **Popolazione pediatrica.** La sicurezza

e l'efficacia di alli in bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono

dati disponibili. **Modo di somministrazione.** La capsula deve essere assunta immediatamente

prima, durante o entro un'ora dopo i pasti principali. Se un pasto viene saltato o se non

contiene grassi, la dose di orlistat deve essere omessa. 4.3 **Controindicazioni.**

• Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

• Trattamento concomitante con ciclosporina (vedere paragrafo 4.5). • Sindrome da

malassorbimento cronico. • Colestasi. • Gravidanza (vedere paragrafo 4.6). • Allattamento

(vedere paragrafo 4.6). • Trattamento concomitante con warfarin o altri anticoagulanti orali

(vedere paragrafi 4.5 e 4.8). 4.4 **Avvertenze speciali e precauzioni di impiego.** Sintomi

gastrointestinali. I pazienti devono essere invitati ad aderire alle raccomandazioni dietetiche

ricevute (vedere paragrafo 4.2). La possibilità che insorgano sintomi gastrointestinali (vedere

paragrafo 4.8) può aumentare se orlistat viene assunto con un singolo pasto o con una dieta

ricchi di grassi. Vitamine liposolubili. Il trattamento con orlistat potrebbe compromettere

l'assorbimento di vitamine liposolubili (A, D, E e K) (vedere paragrafo 4.5). Per questo motivo,

deve essere assunto un supplemento multivitaminico prima di coricarsi. Medicinali anti-

diabetici. Poiché la perdita di peso può associarsi a un miglioramento del controllo metabolico

del diabete, i pazienti che assumono un farmaco per il diabete devono consultare il medico

prima di iniziare il trattamento con alli, qualora si renda necessario aggiustare la dose del

farmaco antidiabetico. Medicinali per l'ipertensione o l'ipercolesterolemia. La perdita di peso

può associarsi ad un miglioramento della pressione arteriosa e dei livelli di colesterolo. I

pazienti che assumono un farmaco per l'ipertensione o l'ipercolesterolemia devono

consultare il medico o il farmacista durante il trattamento con alli, qualora si renda necessario

aggiustare la dose di questi farmaci. Amiodarone. I pazienti che assumono amiodarone

devono consultare il medico prima di iniziare il trattamento con alli (vedere paragrafo 4.5).

Sanguinamento rettale. Sono stati segnalati casi di sanguinamento rettale in pazienti in

trattamento con orlistat. Nel caso questo si verifichi, il paziente deve consultare un medico.

Contraccettivi orali. È raccomandato l'impiego di un metodo contraccettivo addizionale per

prevenire il possibile insuccesso dei contraccettivi orali che potrebbe verificarsi in caso di

diarrea grave (vedere paragrafo 4.5). Nefropatia. I pazienti affetti da nefropatia devono

consultare il medico prima di iniziare il trattamento con alli, dal momento che l'uso di orlistat

può risultare associato a ipossaluria e nefropatia da ossalati che determinano talvolta

l'insufficienza renale. Questo rischio è aumentato in pazienti con sottostante malattia renale

cronica e/o deplezione di volume. Levotiroxina. Quando orlistat e levotiroxina vengono

assunti contemporaneamente possono manifestarsi ipotiroidismo e/o un ridotto controllo

dell'ipotiroidismo (vedere paragrafo 4.5). I pazienti che assumono levotiroxina devono

consultare il medico prima di iniziare il trattamento con alli, in quanto può rendersi necessario

assumere orlistat e levotiroxina in orari diversi e correggere la dose di levotiroxina. Medicinali

anti-epilettici. I pazienti che assumono un farmaco anti-epilettico devono consultare il medico

prima di iniziare il trattamento con alli, in quanto tali soggetti devono essere monitorati per

individuare eventuali variazioni nella frequenza e nell'intensità delle convulsioni. Se ciò

accadesse, si deve prendere in considerazione la possibilità di somministrare orlistat e i

farmaci anti-epilettici in orari diversi (vedere paragrafo 4.5). Antiretrovirali per l'HIV. I pazienti

devono consultare un medico prima di prendere alli in concomitanza con i farmaci

antiretrovirali. Orlistat può potenzialmente ridurre l'assorbimento di farmaci antiretrovirali per

l'HIV e potrebbe influenzare negativamente l'efficacia dei farmaci antiretrovirali per l'HIV

(vedere paragrafo 4.5). 4.5 **Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione.**

Ciclosporina. Una diminuzione nei livelli plasmatici di ciclosporina è stata osservata in uno

studio di interazione farmacologica ed è stata anche riportata in molti casi di somministrazione

concomitante con orlistat. Questo potrebbe comportare una diminuzione dell'efficacia

immunosoppressiva della ciclosporina. L'uso concomitante di alli e ciclosporina è pertanto

controindicato (vedere paragrafo 4.3). Anticoagulanti orali. La somministrazione di warfarin o

altri anticoagulanti orali in concomitanza con orlistat può influire sui valori di rapporto

normalizzato internazionale (*International Normalised Ratio INR*) (vedere paragrafo 4.8). L'uso

concomitante di alli e warfarin o altri anticoagulanti orali è pertanto controindicato (vedere

paragrafo 4.3). Contraccettivi orali. L'assenza di una interazione tra contraccettivi orali ed

orlistat è stata dimostrata in specifici studi di interazione tra farmaci. Tuttavia, orlistat, può

indirettamente ridurre la disponibilità dei contraccettivi orali e portare, in alcuni singoli casi,

ad una gravidanza indesiderata. Si raccomanda un metodo contraccettivo addizionale in caso

di diarrea grave (vedere paragrafo 4.4). Levotiroxina. Quando orlistat e levotiroxina vengono

assunti contemporaneamente possono manifestarsi ipotiroidismo e/o un ridotto controllo

dell'ipotiroidismo (vedere paragrafo 4.4). Tali effetti possono essere dovuti ad un ridotto

assorbimento di sali di iodio e/o di levotiroxina. Farmaci anti-epilettici. Sono stati riportati casi

di convulsioni in pazienti trattati contemporaneamente con orlistat e farmaci anti-epilettici,

come per es. valproato, lamotrigina; per tali casi non si può escludere una relazione causale

dovuta ad un'interazione. Orlistat può diminuire l'assorbimento di farmaci anti-epilettici,

portando a convulsioni. Farmaci antiretrovirali. Sulla base delle segnalazioni derivanti dalla

letteratura e dall'esperienza post-marketing orlistat può potenzialmente ridurre l'assorbimento

dei farmaci antiretrovirali per l'HIV e potrebbe influenzare negativamente l'efficacia dei

farmaci antiretrovirali per l'HIV (vedere paragrafo 4.4). Vitamine liposolubili. La terapia con

orlistat può potenzialmente ridurre l'assorbimento di vitamine liposolubili (A, D, E e K). Negli

studi clinici i livelli plasmatici delle vitamine A, D, E e K, e del beta-carotene si sono mantenuti

nel range di normalità in un'ampia maggioranza di soggetti sottoposti a terapia con orlistat

fino a 4 anni. Tuttavia, si devono invitare i pazienti ad assumere un supplemento

multivitaminico prima di coricarsi, per aiutare ad assicurare un adeguato apporto vitaminico

(vedere paragrafo 4.4). Acarbose. In mancanza di studi di interazione farmacocinetica, alli

non è raccomandato nei pazienti trattati con acarbose. Amiodarone. Si è osservata una

diminuzione nei livelli plasmatici di amiodarone, somministrato come dose singola, in un

numero limitato di volontari sani trattati contemporaneamente con orlistat. La rilevanza

clinica di questo effetto nei pazienti in terapia con amiodarone è tuttora non nota. I pazienti

che assumono amiodarone devono consultare il medico prima di iniziare il trattamento con

alli. Potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose di amiodarone durante il

trattamento con alli. 4.6 **Fertilità, gravidanza e allattamento.** Donne potenzialmente

fertili/Contraccezione negli uomini e nelle donne. Si raccomanda l'uso di un metodo

contraccettivo addizionale per prevenire la possibile inefficacia della contraccezione orale in

caso di diarrea grave (vedere paragrafo 4.4 e 4.5). Gravidanza. Per orlistat non sono

disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte. Gli studi su animali non indicano effetti

dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-

natale (vedere paragrafo 5.3). alli è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento. Dal momento che non è noto se orlistat sia escreto nel latte materno, alli è

controindicato in corso di allattamento (vedere paragrafo 4.3). Fertilità. Gli studi sull'animale

non evidenziano effetti dannosi sulla fertilità. 4.7 **Effetti sulla capacità di guidare veicoli**

**e sull'uso di macchinari.** Orlistat non influisce o influisce in modo trascurabile sulla

capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. 4.8 **Effetti indesiderati.** Riassunto del

profilo di sicurezza. Le reazioni avverse ad orlistat sono prevalentemente a carico dell'apparato

gastrointestinale e sono correlate all'effetto farmacologico del medicinale sull'inibizione

dell'assorbimento dei grassi ingeriti. Le reazioni avverse gastrointestinali identificate negli

studi clinici con orlistat 60 mg della durata da 18 mesi a 2 anni sono state generalmente lievi

e transitorie. Si sono manifestate generalmente in fase precoce di trattamento (entro 3 mesi)

e la maggior parte dei pazienti ha manifestato solo un episodio. Il consumo di una dieta

povera di grassi tende a diminuire la probabilità di sviluppare reazioni avverse gastrointestinali

(vedere paragrafo 4.4). Tabella con elenco delle reazioni avverse. Le reazioni avverse sono

elencate di seguito per classificazione per sistemi e organi e frequenza. Le frequenze sono

definite nel modo seguente: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ , < 1/10), non

comune ( $\geq 1/1.000$ , < 1/100), raro ( $\geq 1/10.000$ , < 1/1.000), molto raro (< 1/10.000) e non

nota (che non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Le frequenze delle reazioni

avverse identificate durante la fase post-marketing di orlistat non sono note in quanto queste

reazioni sono state riportate volontariamente da una popolazione di dimensioni non definite.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine

decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi e per frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema emolinfopoietico	
<i>Non nota</i>	Diminuzione della protrombina e aumento dell'INR (vedere paragrafi 4.3 e 4.5)
Disturbi del sistema immunitario	
<i>Non nota</i>	Reazioni di ipersensibilità, fra cui anafilassi, broncospasmo, angioedema, prurito, eritema e orticaria
Disturbi psichiatrici	
<i>Comune</i>	Ansia <sup>†</sup>
Patologie gastrointestinali	
<i>Molto comune</i>	Perdite oleose Flatulenza con emissione di feci Defecazione urgente Feci grasse oleose Evacuazione oleosa Flatulenza Feci soffici
<i>Comune</i>	Dolore addominale Incontinenza fecale Feci liquide Aumentata defecazione
<i>Non nota</i>	Diverticolite Pancreatite Lieve sanguinamento rettale (vedere paragrafo 4.4)
Patologie renali e urinarie	
<i>Non nota</i>	Nefropatia da ossalati che determina talvolta l'insufficienza renale
Patologie epatobiliari	
<i>Non nota</i>	Epatite che può essere grave. Sono stati riportati alcuni casi fatali o casi che necessitano di trapianto di fegato. Colelitiasi Aumento delle transaminasi e della fosfatasi alcalina
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
<i>Non nota</i>	Eruzione bollosa

<sup>†</sup> È plausibile che il trattamento con orlistat possa indurre ansia anticipatoria o secondaria alle reazioni avverse gastrointestinali. Segnalazione delle reazioni avverse sospette. La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

**4.9 Sovradosaggio.** Sono state studiate dosi singole di 800 mg di orlistat e dosi multiple fino a 400 mg tre volte al giorno per 15 giorni in soggetti normopeso e obesi senza riscontro di evidenze cliniche significative. Inoltre dosi di 240 mg tre volte al giorno sono state somministrate a pazienti obesi per 6 mesi. La maggioranza dei casi di sovradosaggio con orlistat ricevuti successivamente alla commercializzazione non ha riportato reazioni avverse o ha riportato reazioni avverse simili a quelle riportate con la dose raccomandata. In caso di sovradosaggio, è necessario rivolgersi al medico. Nel caso si dovesse verificare un sovradosaggio significativo di orlistat, si raccomanda di tenere il paziente sotto osservazione per 24 ore. Sulla base degli studi clinici e di quelli sull'animale, tutti gli effetti sistemici attribuibili alle proprietà di inibizione delle lipasi da parte di orlistat dovrebbero essere rapidamente reversibili.

**5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1 Proprietà farmacodinamiche.** Categoria farmacoterapeutica: farmaci contro l'obesità, esclusi i prodotti dietetici, farmaci contro l'obesità ad azione periferica, codice ATC A08AB01. Orlistat è un inibitore potente, specifico e ad azione prolungata delle lipasi gastrointestinali. Esercita la sua attività terapeutica nel lume dello stomaco e dell'intestino tenue formando un legame covalente con il sito attivo della serina delle lipasi gastriche e pancreatiche. L'enzima inattivato non è pertanto disponibile per idrolizzare ad acidi grassi liberi assorbibili e monogliceridi i grassi assunti con la dieta sotto forma di trigliceridi. Sulla base degli studi clinici è stato stimato che orlistat 60 mg preso tre volte al giorno blocchi l'assorbimento di circa il 25% dei grassi introdotti con la dieta. L'effetto di orlistat dà luogo ad un aumento dei grassi fecali già da 24 a 48 ore dopo la somministrazione. Dopo l'interruzione del trattamento, il contenuto di grasso nelle feci ritorna generalmente ai livelli pre-trattamento entro 48-72 ore. Due studi in doppio cieco, randomizzati, controllati verso placebo, condotti in adulti con BMI  $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup> supportano l'efficacia di orlistat 60 mg preso tre volte al giorno in associazione ad una dieta ipocalorica e a ridotto contenuto di grassi. Il parametro primario, la variazione del peso corporeo rispetto al basale (momento della randomizzazione), è stato valutato in termini di peso corporeo nel tempo (Tabella 1) e di percentuale di soggetti che hanno perso  $\geq 5\%$  o  $\geq 10\%$  del peso (Tabella 2). Anche se la perdita di peso è stata valutata per 12 mesi di trattamento in entrambi gli studi, la perdita maggiore si è verificata nei primi 6 mesi.

**Tabella 1:**  
**Effetto di 6 mesi di trattamento sul peso corporeo misurato al basale**

	Gruppo di trattamento	N	Variazione media relativa (%)	Variazione media (kg)
Studio 1	Placebo	204	-3,24	-3,11
	Orlistat 60 mg	216	-5,55	-5,20 <sup>a</sup>
Studio 2	Placebo	183	-1,17	-1,05
	Orlistat 60 mg	191	-3,66	-3,59 <sup>a</sup>
Dati aggregati	Placebo	387	-2,20	-2,09
	Orlistat 60 mg	407	-4,60	-4,40 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> p<0,001 verso placebo

**Tabella 2: Analisi dei responder a 6 mesi**

	Soggetti che hanno perso $\geq 5\%$ del peso corporeo basale (%)		Soggetti che hanno perso $\geq 10\%$ del peso corporeo basale (%)	
	Placebo	Orlistat 60 mg	Placebo	Orlistat 60 mg
Studio 1	30,9	54,6 <sup>a</sup>	10,3	21,3 <sup>b</sup>
Studio 2	21,3	37,7 <sup>a</sup>	2,2	10,5 <sup>b</sup>
Dati aggregati	26,4	46,7 <sup>a</sup>	6,5	16,2 <sup>a</sup>

Confronti con placebo: <sup>a</sup> p<0,001; <sup>b</sup> p<0,01

La perdita di peso indotta da orlistat 60 mg ha determinato altri importanti benefici per la salute dopo 6 mesi di trattamento, oltre alla perdita di peso stessa. La variazione relativa media dei livelli di colesterolo totale è stata di -2,4% per orlistat 60 mg (valore basale 5,20 mmol/l) e di +2,8% per il placebo (valore basale 5,26 mmol/l). La variazione relativa media dei livelli di

colesterolo LDL è stata di -3,5% per orlistat 60 mg (valore basale 3,30 mmol/l) e di +3,8% per il placebo (valore basale 3,41 mmol/l). Per la circonferenza vita, la variazione media è stata di -4,5 cm per orlistat 60 mg (valore basale 103,7 cm) e di -3,6 cm per il placebo (valore basale 103,5 cm). Tutti i confronti sono risultati statisticamente significativi verso placebo.

**5.2 Proprietà farmacocinetiche. Assorbimento.** Studi in volontari normopeso e obesi hanno dimostrato che l'assorbimento di orlistat è minimo. 8 ore dopo la somministrazione orale di 360 mg di orlistat, le concentrazioni plasmatiche di orlistat immodificato non sono risultate misurabili (< 5 ng/ml). In generale, ai dosaggi terapeutici, il riscontro di orlistat immodificato nel plasma è stato occasionale ed in concentrazioni estremamente ridotte (< 10 ng/ml o 0,02 µmol), senza evidenza di accumulo, coerentemente con un assorbimento minimo. **Distribuzione.** Il volume di distribuzione non può essere determinato perché il principio attivo viene assorbito in misura minima e non ha una farmacocinetica sistemica definita. In vitro, orlistat è legato per oltre il 99% alle proteine plasmatiche (le principali proteine di legame sono le lipoproteine e l'albumina). Orlistat si distribuisce in misura irrilevante negli eritrociti. **Biotrasformazione.** Sulla base dei risultati nell'animale, è probabile che orlistat venga metabolizzato prevalentemente all'interno della parete gastrointestinale. In uno studio su pazienti obesi, due metaboliti principali, M1 (anello lattonico a 4 atomi idrolizzato) e M3 (M1 privo del gruppo N-formil leucina), determinano circa il 42% della concentrazione totale plasmatica, relativa alla minima frazione della dose che viene assorbita a livello sistemico. M1 ed M3 presentano un anello beta-lattonico aperto ed un'attività di inibizione delle lipasi estremamente debole (rispettivamente 1.000 e 2.500 volte inferiore all'orlistat). In considerazione di questa ridotta capacità di inibizione e dei ridotti livelli plasmatici ai dosaggi terapeutici (in media rispettivamente 26 ng/ml e 108 ng/ml), si ritiene che questi metaboliti non abbiano attività farmacologica rilevante. **Eliminazione.** Studi in soggetti normopeso ed obesi hanno dimostrato che l'escrezione nelle feci del principio attivo non assorbito è la principale via di eliminazione. Circa il 97% della dose somministrata è risultato escreto nelle feci e l'83% di essa sotto forma di orlistat immodificato. L'escrezione cumulativa renale di tutti i composti correlati ad orlistat è risultata inferiore al 2% della dose somministrata. Il periodo necessario per raggiungere l'escrezione completa (fecale più urinaria) è stato di 3-5 giorni. L'eliminazione di orlistat sembra simile nei volontari normopeso ed obesi. Orlistat, M1 e M3 sono tutti soggetti ad escrezione biliare. **5.3 Dati preclinici di sicurezza.** I dati

pre-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità sulla fertilità, la riproduzione e lo sviluppo. È improbabile che l'uso medicinale di orlistat costituisca un rischio per l'ambiente acquatico o terrestre. Comunque, ogni potenziale rischio deve essere evitato (vedere paragrafo 6.6).

**6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. 6.1 Elenco degli eccipienti. Contenuto della capsula.** Cellulosa microcristallina (E460). Sodio amido glicolato. Povidone (E1201). Sodio laurilsolfato. Talco. **Opercolo.** Gelatina. Indigotina (E132). Titanio diossido (E171). Sodio laurilsolfato. Sorbitan monolaurato. **Inchiostro di stampa della capsula.** Gommalacca. Ossido di ferro nero (E172). Glicole propilenico. **Banda.** Gelatina. Polisorbato 80. Indigotina (E132). **6.2 Incompatibilità.** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità.** 2 anni. Eliminare le capsule conservate per più di un mese nell'astuccio portatile. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione.** Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C. Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità. **6.5 Natura e contenuto del contenitore.** Flacone di polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura a prova di bambino, contenente 42, 60, 84, 90 o 120 capsule rigide. Il flacone contiene inoltre due cilindri sigillati, che a loro volta contengono gel di silice come essiccante. Un astuccio in resina polistirenica/poliuretano (shuttle) che può contenere 3 capsule è incluso in ogni confezione. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione.** Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** Glaxo Group Limited. 980 Great West Road. Brentford. Middlesex. TW8 9GS. Regno Unito. **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** EU/1/07/401/007-011. **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE.** Data della prima autorizzazione: 23 luglio 2007. Data del rinnovo più recente: **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO.**

Informazioni più dettagliate su questa specialità medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>



alli®  
Orlistat 60 mg

Finito di stampare nel mese di Dicembre 2015  
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl  
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa  
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300  
[www.pacinimedica.it](http://www.pacinimedica.it)



# XLS MEDICAL

La linea di dispositivi medici con ingredienti di origine vegetale  
al **vostro fianco** nella gestione di **sovrappeso e obesità**

## XLS MEDICAL MAX STRENGTH

**A BASE DI CLAVITANOL™**  
(CON L-ARABINOSIO ED ESTRATTO DI VINACCE)



RIDUCE L'ASSORBIMENTO DEI PRINCIPALI NUTRIENTI:  
➤ **CARBOIDRATI** ➤ **ZUCCHERI** ➤ **GRASSI**

## XLS MEDICAL Liposinol™

**A BASE DI LITRAMINE™**  
(CON OPUNTIA FICUS-INDICA)

ANCHE  
IN FORMATO  
COMPRESSE



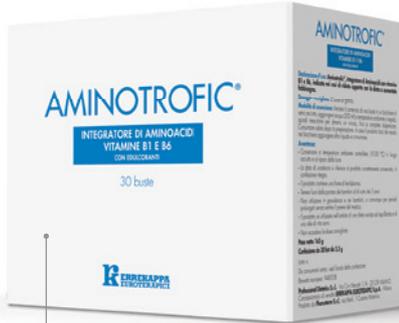
**3X** AIUTA A PERDERE PESO FINO A  
DI PIÙ RISPETTO ALLA SOLA DIETA

La linea **XLS Medical** si completa con 2 prodotti specifici:

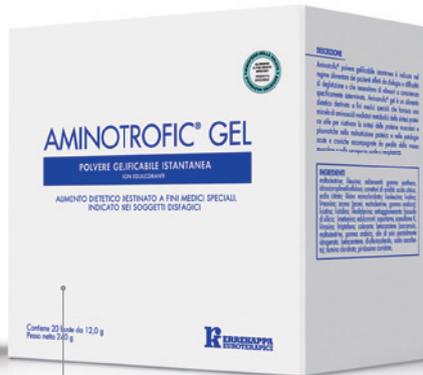
- XLS MEDICAL**  
CarboBlocker™ **A BASE DI PHASELITE™**  
(CON PHASEOLUS VULGARIS) ➤ AGISCE SPECIFICAMENTE  
**SULLA COMPONENTE GLUCIDICA DEL PASTO**
- XLS MEDICAL**  
AppetiteReducer™ **A BASE DI REDUSURE™**  
(CON GLUCOMANNANO) ➤ AUMENTA SENSIBILMENTE  
**IL SENSO DI SAZIETÀ**

# AMINOACIDI ESSENZIALI MODULATORI METABOLICI DELLE SINTESI PROTEICHE

BREVETTO EUROPEO 948328



**AMINOTROFIC®**  
30 buste da 5,5 g



**AMINOTROFIC® GEL**  
20 buste da 12,0 g  
INDICATO IN  
SOGGETTI DISFAGICI



**AMINOTROFIC® NE**  
30 buste da 5,5 g  
PER NUTRIZIONE  
ENTERALE

ALIMENTI DIETETICI DESTINATI A FINI MEDICI SPECIALI

**NON CONTENGONO  
GLUTINE E LATTOSIO**

## AMINOACIDI ESSENZIALI E GLUTAMINA MODULATORI METABOLICI DELLE SINTESI PROTEICHE NELLE PATOLOGIE IN FASE POST-ACUTA E CRONICA



**AMINOGLUTAM®**  
30 buste da 25 g



**AMINOGLUTAM® Gel**  
30 buste da 25 g  
INDICATO IN SOGGETTI  
DISFAGICI



**AMINOGLUTAM® NG**  
30 buste da 25 g  
PER NUTRIZIONE ENTERALE

ALIMENTI DIETETICI DESTINATI A FINI MEDICI SPECIALI

Professional Dietetics - Milano • Concessionario di vendita: ERREKAPPA EUROTERAPICI - Milano