

# Attualità in **Dietetica** e Nutrizione Clinica

*Rivista fondata da Giuseppe Fatati e Giuseppe Pipicelli*

Orientamenti per le  
moderne dinamiche  
clinico-assistenziali



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

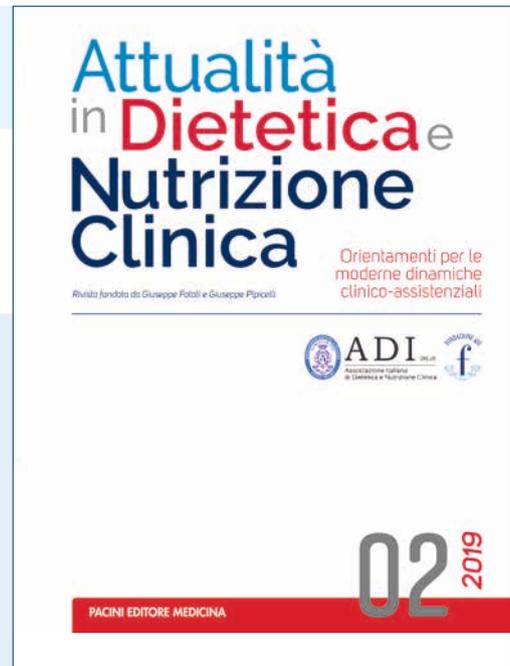
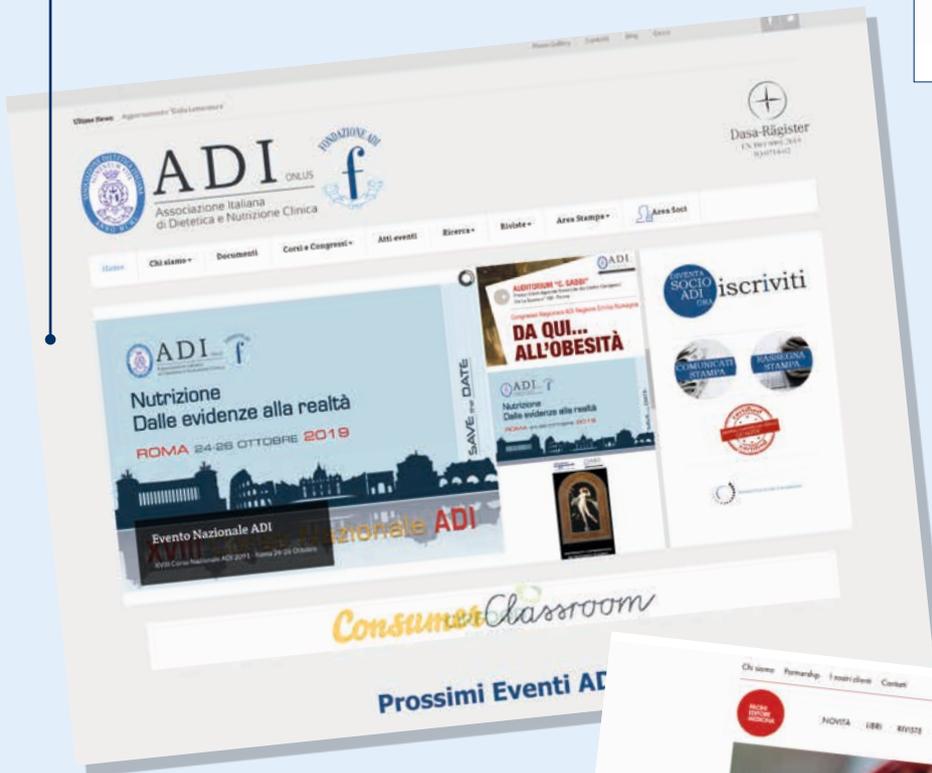


02 2019

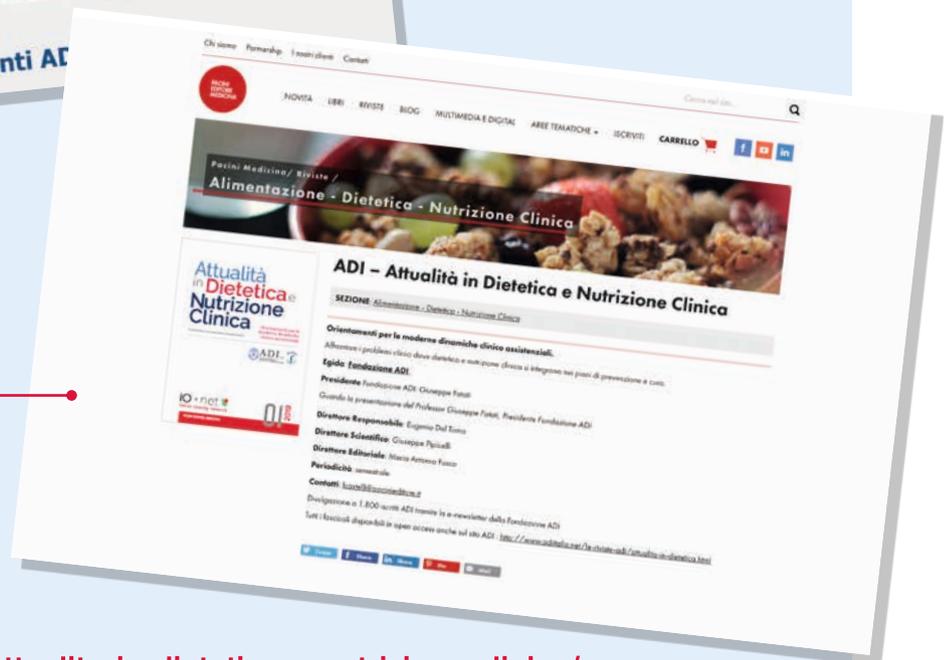
PACINI EDITORE MEDICINA

# Attualità in **Dietetica** e Nutrizione Clinica

<http://www.adiitalia.net/le-riviste-adi/attualita-in-dietetica.html>



<http://www.pacinimedica.it/adi-attualita-in-dietetica-e-nutrizione-clinica/>





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



## Direttore Scientifico

Giuseppe Picicelli

## Direttore Responsabile

Eugenio Del Toma

## Direttore Editoriale

Maria Antonia Fusco

Giuseppe Fatati

## Comitato di Redazione

Lorenza Caregaro

Annalisa Maghetti

Maria Pia Mollica

Massimiliano Petrelli

Annarita Sabbatini

## Addetto Stampa

Alessio Calabrò

## Segretaria di Redazione

Caterina Rosselli

## Direttivo Fondazione ADI

**Presidente:** Antonio Caretto

**Past-President:** Giuseppe Fatati

**Consiglieri:** Santo Morabito, Maria Letizia Petroni,  
Stefano Pintus, Patrizia Zuliani

## Consiglio di Presidenza Nazionale ADI

**Presidente:** Giuseppe Malfi

**Past-President:** Antonio Caretto

**Segretario Generale:** Carmela Bagnato

**Vice-Segretario:** Massimo Vincenzi

**Tesoriere:** Filippo Valoriani

**Consiglieri:** Maria Grazia Carbonelli,  
Odette M.S. Hassan, Valeria Lagattola,  
Claudio Macca, Alessandra Teofrasti

## Presidenti Regionali ADI

Aloisi Romana, Calabria; Eletto Rocco, Basilicata;  
Parillo Mario, Campania; Carella Angelo, Puglia;  
Vigna Luisella, Lombardia; Arsenio Leone,  
Emilia Romagna; Valenti Michelangelo, Piemonte,  
Valle D'Aosta e Liguria; Paolini Barbara Toscana;  
Meneghel Gina, Veneto; Grandone Ilenia, Umbria;  
Di Bernardino Paolo, Abruzzo, Pedrolli Carlo,  
Trentino Alto Adige; Attino Maurizio, Marche;  
Pintus Stefano, Sardegna; Vinci Pierandrea,  
Friuli Venezia Giulia; Tagliaferri Marco, Molise;  
Tubili Claudio, Lazio; Morabito Santo, Sicilia

## Editoriale

G. Picicelli, A. Caretto

55

## Articoli di aggiornamento

L'esposoma nella malattia celiaca

D. Pedoto, R. Auricchio, R. Troncone

56

Approccio dietetico nella calcolosi renale

G. Santoro, R. Aloisi, A. Cerchiaro, M. Capellupo, O. Lodari

64

Dieta vegetariana e funzione renale. Nuove evidenze, approcci  
nutrizionali e progressione malattia renale cronica

A.M.V. Picicelli, P.M. Ferraro

69

Vitamina D: non solo vitamina

R. Zupo, G. De Pergola

76

Ruolo della fibra alimentare nel controllo glicemico  
in pazienti con diabete mellito tipo 2

M. Cocco, P. Roberto

80

Liquirizia DOP di Calabria: i benefici di un aroma intenso

R. Aloisi, M. Capellupo, F. Ragona, V. Gentile, O. Lodari,  
C. Paone, A. Cerchiaro

85

## Fragilità e aminoacidi: update 2019

Introduzione

G. Fatati

89

Aminoacidi essenziali, omeostasi mitocondriale e prevenzione  
della fragilità nell'anziano

A. Segala, E. Nisoli, A. Valerio

91

Le condizioni di fragilità in riabilitazione clinica. Integrazione della  
supplementazione con aminoacidi essenziali con il trattamento  
riabilitativo in pazienti con esiti di frattura di femore da osteoporosi

C. Cisari, A. De Sire, M. Invernizzi

97

Fragilità e sarcopenia: integrazione con aminoacidi essenziali

P. Orlandoni

102

Le condizioni di fragilità nella malattia renale cronica e integrazione  
con aminoacidi essenziali

A. Cupisti

106

## Sezione di autovalutazione

Risposte ai precedenti questionari, 2019, vol. 11, n. 1

110

Autorizzazione tribunale di Pisa n. 4/09 del 19-03-09  
ISSN 2280-6830 (print) – ISSN 2611-9374 (online)  
Finito di stampare presso le IGP, Pisa, Settembre 2019  
© Copyright by Pacini Editore Srl – Pisa

**Edizione:** Pacini Editore Srl, Via Gherardesca 1,  
56121 Pisa – Tel. 050 313011 – Fax 050 3130300  
info@pacinieditore.it – www.pacinimedica.it

**Stampa:** Industrie Grafiche Pacini – Pisa

**Divisione Pacini Editore Medicina**  
Andrea Tognelli – Medical Projects and Publishing  
Director  
Tel. 050 3130255 – atognelli@pacinieditore.it  
Twitter: @andreatognelli

Fabio Pojoncini – Sales Manager  
Tel. 050 3130218 – fpojoncini@pacinieditore.it  
Alessandra Crosato – Junior Sales Manager  
Tel. 050 31 30 239 – acrosato@pacinieditore.it  
Manuela Mori – Advertising and New Media Manager  
Tel. 050 3130217 – mmori@pacinieditore.it

**Ufficio Editoriale**  
Lucia Castelli – Tel. 050 3130224  
lcastelli@pacinieditore.it

**Grafica e impaginazione**  
Massimo Arcidiacono  
marcidiacono@pacinieditore.it

## INFORMAZIONI PER GLI AUTORI

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

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 15-20 voci)
- sezione "Da ricordare": 4-5 punti chiave del testo, elencati brevemente
- 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).

**Software:** preferibilmente Microsoft Word. Possono essere utilizzati anche altri programmi, anche open source, avendo accortezza di salvare 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.

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 di-

fetto 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.

### Illustrazioni

- Allegare la didascalia e citare la figura nel testo.
- 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)

### 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:** Lucia Castelli, Pacini Editore Srl, Ufficio Editoriale - lcastelli@pacinieditore.it ([www.pacinimedica.it/adi-attualita-in-dietetica-e-nutrizione-clinica/](http://www.pacinimedica.it/adi-attualita-in-dietetica-e-nutrizione-clinica/)).

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. Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, [segreteria@aidro.org](mailto:segreteria@aidro.org), <http://www.aidro.org>. Per approfondimenti relativi alla Privacy Policy fare riferimento al sito web: [www.pacinieditore.it/privacy/](http://www.pacinieditore.it/privacy/).

## Editoriale

In questo numero della rivista nella prima parte abbiamo pubblicato un interessante articolo di aggiornamento sull'esposoma nella malattia celiaca che si è modificata molto negli ultimi anni. Il concetto di esposoma risulta molto complesso, in quanto racchiude in sé l'epidemiologia, l'immunologia e la biologia cellulare correlate all'eziopatogenesi della malattia celiaca. Il concetto risulta ancor più complesso se si considera che l'esposoma è rapidamente mutevole, come mutevole è il volto della celiachia.

A seguire due articoli sull'approccio dietetico nella calcolosi renale e i nuovi approcci nutrizionali (dieta vegetariana e funzione renale) con le nuove evidenze, gli approcci nutrizionali per modificare la progressione della malattia renale cronica.

La vitamina D, non solo vitamina, indaga a tutto campo sull'apporto terapeutico delle vitamina D in numerose patologie caratterizzate da questa ipovitaminosi.

Risulta attuale il rapporto tra le fibre alimentari nel controllo glicemico nei pazienti diabetici tipo 2.

Infine gli aspetti nutrizionali della liquirizia calabrese concludono la prima parte del presente numero.

La seconda parte è dedicata a una serie di articoli di aggiornamento curata da Giuseppe Fatati relativa a "Fragilità e aminoacidi". In questi articoli vengono affrontati, appunto, molteplici aspetti legati alla fragilità e come l'integrazione amminoacidica possa influire favorevolmente nella storia naturale della fragilità nell'anziano.

Buona Lettura!

Il Direttore Scientifico  
Giuseppe Picicelli

Il Presidente Fondazione A.D.I.  
Antonio Caretto

**How to cite this article:** Picicelli G, Caretto A. *Editoriale*. Attualità in Dietetica e Nutrizione Clinica 2019;11:55.

*This is an open access Journal distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.*



# L'esposoma nella malattia celiaca

DEIANIRA PEDOTO<sup>1</sup>, RENATA AURICCHIO<sup>1,2</sup>, RICCARDO TRONCONE<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Mediche e Traslazionali, Università degli studi di Napoli Federico II;

<sup>2</sup> Laboratorio Europeo per lo Studio delle Malattie Indotte da Alimenti (ELFID)

## Introduzione

La malattia celiaca (MC) è un disordine sistemico, immunomediato, elicitato dall'ingestione di glutine e delle prolamine correlate, in soggetti geneticamente suscettibili (portatori degli alleli HLA DQ2 e/o DQ8) e caratterizzato dalla presenza di una variabile combinazione di sintomi glutine dipendenti, aumento del titolo di anticorpi specifici ed enteropatia.

Il volto della celiachia è notevolmente cambiato nel corso del tempo: storicamente definita come enteropatia o steatorrea associata al consumo di glutine, solo recentemente è stata riconosciuta come malattia sistemica. Anche la presentazione clinica della celiachia è cambiata: rispetto alla forma "classica" caratterizzata dai tipici sintomi gastrointestinali (dolori addominali, malassorbimento), negli ultimi anni sono aumentati i quadri clinici "atipici", caratterizzati da sintomi sistemici e talvolta sfumati (alopecia, anemia, astenia), tanto da determinare notevole ritardo diagnostico.

Un altro importante cambiamento riguarda la prevalenza: oggi la celiachia non è più definibile "malattia rara" in quanto si è assistito a un considerevole aumento del numero di diagnosi. Una recente meta-analisi ha riportato, infatti, una prevalenza globale variabile dallo 0,7 all'1,4%, rispettivamente in base all'evidenza di atrofia dei villi intestinali o alla sola presenza di anticorpi nel siero<sup>1</sup>. Questo fenomeno è da attribuire certamente al recente miglioramento delle strategie diagnostiche, ma anche all'effettivo incremento dell'incidenza della malattia.

Nella patogenesi della MC, notoriamente multifattoriale, la predisposizione genetica riveste un ruolo di primaria importanza, come suggerito dall'elevata prevalenza di malattia nei familiari dei pazienti affetti; essa si attesta intorno al 10% nei parenti di primo grado,

intorno al 30% nei gemelli dizigoti e addirittura intorno all'80% nei monozigoti.

I geni maggiormente associati al rischio di celiachia sono quelli HLA di classe II (DQ2/DQ8); più del 90% dei pazienti presenta una o due copie dell'HLA-DQ2.5, codificato dai geni DQA1\*05 (catena alfa) e DQB1\*02 (catena beta). Anche la "dose" degli alleli HLA sembra influenzare il rischio di malattia: l'omozigosi per DQ2 si associa a una maggiore suscettibilità, a un'età di esordio più precoce e a maggiori complicanze. Infine, altri geni non HLA sembrano rivestire un ruolo, seppur minore, nell'ereditarietà della malattia e sono attualmente oggetto di studio.

Nonostante la genetica risulti fondamentale nella patogenesi della malattia, il recente aumento dell'incidenza della celiachia non è di certo attribuibile ai geni, che mutano nel corso di migliaia di anni. Sarebbero, invece, i fattori ambientali, definibili nella loro totalità come "esposoma", gli artefici dei recenti cambiamenti del volto della celiachia. L'esposoma comprende tutti i fattori ambientali, la dieta, lo stile di vita e i processi endogeni specifici dell'individuo a cui ogni soggetto è esposto nel corso della vita, dal concepimento fino alla morte<sup>2</sup> (Fig. 1). Questa review si propone di compiere un excursus temporale attraverso i fattori ambientali, esogeni ed endogeni che l'individuo incontra nel corso della propria esistenza, al fine di gettare luce sulla patogenesi della malattia celiaca.

## La gravidanza e gli eventi prenatali

È stato ipotizzato che la nutrizione in gravidanza possa influenzare la risposta immune e dunque la predisposizione all'autoimmunità nel nascituro. Come suggerito da studi condotti su modelli animali, i livelli materni di vitamina D influenzerebbero la maturazio-

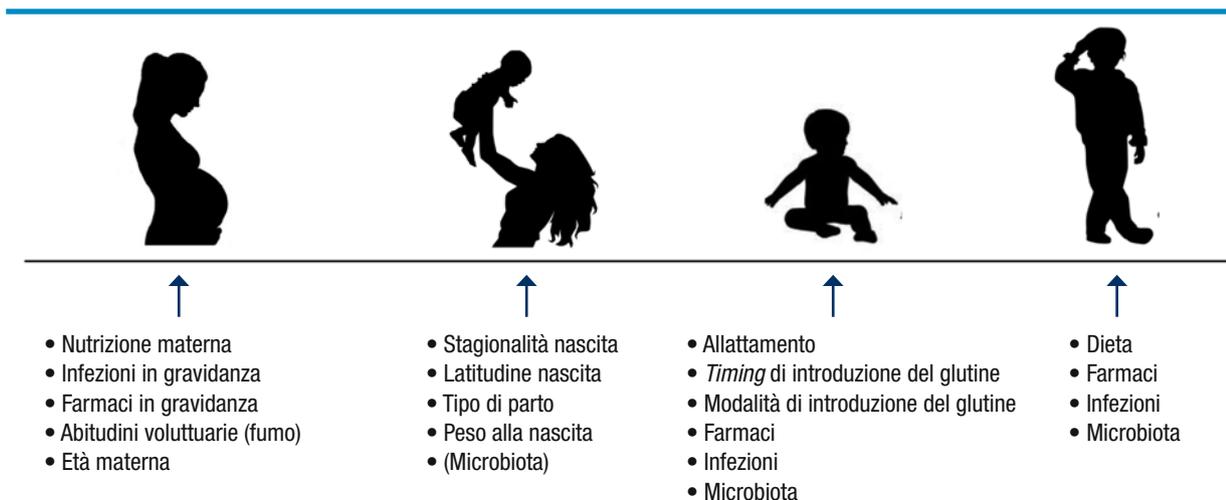
### PAROLE CHIAVE

malattia celiaca, esposoma, fattori di rischio

### CORRISPONDENZA

Deianira Pedoto

pedotod@gmail.com



**Figura 1.** L'esposoma nella malattia celiaca dal periodo prenatale fino alla fanciullezza.

ne delle cellule del sistema immune e la regolazione della risposta infiammatoria intestinale. È stata inoltre evidenziata un'associazione positiva tra supplementazione marziale in gravidanza e sviluppo di MC nel nascituro, verosimilmente attribuibile alla capacità del ferro di modificare la composizione del microbiota intestinale e di favorire la maturazione della risposta immune fetale in senso autoimmune<sup>3</sup>. Ciononostante, un recente studio prospettico effettuato sulla coorte TEDDY<sup>4</sup>, costituita da bambini con rischio genetico per diabete mellito di tipo 1, non ha evidenziato alcuna associazione tra consumo di ferro e vitamina D in gravidanza e rischio di MC nel bambino.

Secondo un altro importante studio effettuato sulla coorte TEDDY, anche il consumo di glutine da parte delle mamme in attesa non sarebbe correlato a un rischio aumentato di celiachia nella prole<sup>5</sup>.

Le infezioni contratte durante la gravidanza, attivando nel feto la risposta proinfiammatoria, potrebbero rivestire un importante ruolo nella patogenesi della celiachia. Le evidenze a supporto di tale ipotesi sono, tuttavia, piuttosto esigue: non è stata, ad esempio, evidenziata alcuna associazione tra la presenza di anticorpi anti-enterovirus nel sangue cordonale e lo sviluppo di MC nella prole.

Anche gli antibiotici in gravidanza potrebbero influenzare la composizione del microbiota intestinale e, di conseguenza, la risposta immune nel nascituro; Mårild et al.<sup>6</sup>, non hanno tuttavia riscontrato un'associazione statisticamente significativa tra consumo di antibiotici in gravidanza e MC nella prole.

Il fumo in gravidanza è stato più volte indicato come potenziale fattore di rischio di malattia a causa del ter-

ribile impatto dimostrato su diversi aspetti dello sviluppo del nascituro. Nonostante siano molti gli studi condotti su questo tema, una forte associazione tra fumo materno in gravidanza e MC non è ancora stata dimostrata. Anche per altri fattori quali l'età materna al momento del concepimento, la numerosità del nucleo familiare e lo stato socio-economico dei genitori non sono presenti in letteratura dati univoci.

### Gli eventi perinatali

È stato dimostrato un rischio di MC legato alla stagionalità della nascita (maggiore per i nati in estate) e alla localizzazione geografica (maggiore per le alte latitudini). Questo fenomeno sembra essere correlato alla maggiore probabilità di esposizione del bambino ad agenti ambientali, come le infezioni, in un momento di maggiore vulnerabilità del sistema immune.

È stato, inoltre, ipotizzato che la modalità di parto (vaginale o cesareo), possa influenzare la composizione della microflora intestinale del neonato e, di conseguenza, anche lo sviluppo del sistema immunitario e il rischio di autoimmunità. Anche il tipo di taglio cesareo (di elezione o d'urgenza) influirebbe diversamente sulla composizione del microbiota in quanto nel cesareo d'urgenza la rottura delle membrane favorisce il contatto tra il feto e la microflora del canale del parto, fenomeno che non avviene nel cesareo di elezione. Lo stress indotto dal taglio cesareo d'urgenza influirebbe, poi, sulla diversa maturazione fenotipica delle cellule immuni del cordone ombelicale. I dati presenti in letteratura sono, tuttavia, piuttosto discordanti e nessuna associazione convincente

tra tipo di parto e rischio di MC è stata al momento dimostrata.

Risulta, inoltre, particolarmente difficile stabilire se le problematiche fetali possano influire sul rischio di MC nelle epoche successive della vita, poiché questa valutazione è inficiata dal “bias” della sorveglianza. Ad esempio nei nati SGA (piccoli per età gestazionale) o nei pretermine, per lo stretto monitoraggio clinico a cui i bambini sono sottoposti nei primi anni di vita, risulterebbe più facile porre diagnosi di celiachia, anche in assenza di sintomatologia. Un altro fattore confondente è rappresentato dal più elevato rischio per le donne affette da celiachia non diagnosticata di partorire bambini di basso peso. Nonostante, dunque, alcuni studi abbiano segnalato nei nati SGA un maggiore rischio di MC, verosimilmente legato a cause multifattoriali (diversa alimentazione, diverso assetto immunitario, maggiore suscettibilità alle infezioni), i dati al momento disponibili in letteratura sono contrastanti e non permettono di stabilire una chiara associazione.

### L'alimentazione nel primo anno di vita

Negli ultimi anni diversi studi prospettici condotti sia sulla popolazione generale che su quella a rischio di celiachia (PREVENT-CD, CELIPREV) o a rischio di diabete mellito tipo 1 (TEDDY Study) hanno posto l'attenzione sul ruolo rivestito dall'alimentazione nel primo anno di vita nella patogenesi della MC.

Il primo grande contributo su questo tema è scaturito dall'analisi dell'“epidemia” svedese verificatasi negli anni '80: tra il 1985 e il 1987, infatti, l'incidenza di celiachia nei bambini svedesi di età inferiore ai 2 anni è aumentata di circa 4 volte, per poi subire un rapido declino <sup>7</sup>. Questa “epidemia” è stata attribuita alle nuove raccomandazioni alimentari entrate in vigore negli anni '80, che prevedevano la ritardata introduzione del glutine nella dieta (dopo i 6 mesi, epoca in cui, peraltro, si assiste a una riduzione dell'allattamento al seno), nonché alle formule per lattanti ad alto contenuto di glutine che erano in commercio in quello stesso periodo.

Di conseguenza, fattori come il *timing* dell'introduzione del glutine nella dieta, l'allattamento al seno all'epoca della prima esposizione al glutine e le quantità di glutine introdotte durante lo svezzamento, venivano chiamati in causa nella patogenesi della celiachia.

Sebbene siano stati molti gli studi condotti sull'associazione tra questi fattori e il rischio di MC, al momento non sono presenti in letteratura dati univoci. Ciononostante l'epidemia svedese costituisce un evento unico dal punto di vista epidemiologico e per questo anche

un modello di studio che ha aperto (e lascia tuttora aperti) numerosi quesiti e scenari patogenetici.

### Allattamento al seno

L'allattamento al seno è sempre stato considerato un fattore protettivo per la MC, come sostenuto da un'importante metanalisi condotta sugli studi osservazionali e retrospettivi pubblicati tra il 1996 e il 2004, che dimostrava un rischio ridotto del 52% nei bambini allattati al seno rispetto a quelli allattati artificialmente al momento dell'introduzione del glutine nella dieta <sup>8</sup>. Studi prospettici più recenti, tuttavia, hanno fornito risultati contrastanti: nello studio multicentrico europeo PREVENT-CD, effettuato su un'ampia coorte di bambini a rischio genetico di MC (portatori degli alleli HLA DQ2 e/o DQ8 e parenti di primo grado di pazienti celiaci), l'allattamento al seno all'epoca dell'introduzione del glutine nella dieta non si associava a un minor rischio di sviluppare la malattia nelle successive epoche della vita <sup>9</sup>. Anche un importante studio multicentrico italiano condotto sulla coorte CELIPREV <sup>10</sup>, ha fornito risultati analoghi, evidenziando che l'allattamento al seno non riveste un ruolo protettivo nella patogenesi della malattia.

### Epoca d'introduzione del glutine

L'ipotesi secondo la quale un'introduzione troppo precoce (< 3 mesi) o tardiva (>7 mesi) del glutine nella dieta comporti un aumentato rischio di MC, è stata vagliata da studi osservazionali che suggerivano l'esistenza di una “finestra temporale” tra i 4 e i 6 mesi di vita associata a maggiore probabilità di sviluppare la tolleranza al glutine.

I risultati scaturiti dai più recenti studi prospettici condotti su grandi coorti di pazienti a rischio di celiachia non sembrano, tuttavia, supportare tale assunto.

Nello studio PREVENT-CD <sup>9</sup> 944 bambini ricevevano tra i 4 e i 6 mesi di vita, nella suddetta “finestra temporale di tolleranza”, microdosi di glutine (100 mg) o di placebo (lattosio) per poi essere svezzati gradualmente con glutine fino ai 9 mesi: non veniva evidenziata alcuna differenza statisticamente significativa nel rischio di sviluppare MC tra i pazienti trattati precocemente con glutine e quelli con placebo.

Risultati analoghi venivano forniti dallo studio CELIPREV <sup>10</sup> che prevedeva l'introduzione del glutine a 6 mesi o ritardata a 12 mesi: nessuna differenza nel rischio di ammalarsi di celiachia a 5 anni veniva evidenziata tra i 2 gruppi.

Queste evidenze, insieme a quelle fornite da altri studi prospettici e retrospettivi, spiegano come le più recenti *review* e metanalisi concludano che l'epoca d'in-

troduzione del glutine nella dieta e il contemporaneo allattamento al seno non influenzano il rischio di sviluppare la MC <sup>11</sup>.

### Quantità di glutine nel primo anno di vita

Anche sulle modalità d'introduzione del glutine nella dieta del bambino, i dati presenti in letteratura non sono univoci: sia lo studio svedese ETIC che lo studio TEDDY hanno suggerito che grandi quantità di glutine all'epoca della prima esposizione aumentano il rischio di MC. Lo studio PREVENT-CD ha invece evidenziato che la quantità di glutine assunta tra l'11° e il 36° mese di vita non influenza la probabilità di sviluppare la malattia <sup>12</sup>. Le indicazioni sullo svezzamento fornite dalle attuali linee guida dell'ESPGHAN suggeriscono, pertanto, di introdurre nella dieta il glutine tra i 4 e i 12 mesi e non ne consigliano alcuna modalità specifica di somministrazione <sup>13</sup>.

### L'alimentazione nei successivi anni di vita

Sebbene la dieta mediterranea sia stata più volte definita come un fattore protettivo contro le malattie infiammatorie e autoimmuni, solo pochi studi hanno analizzato la relazione esistente tra l'alimentazione dopo lo svezzamento e il rischio di MC. Un importante contributo su questo tema è stato fornito da un recente studio che ha analizzato prospetticamente la relazione tra la dieta dei bambini intorno al primo anno di vita e il rischio di sviluppare la malattia celiaca all'età di 6 anni <sup>14</sup>. Al fine di caratterizzare il tipo di alimentazione dei pazienti arruolati sono stati empiricamente identificati diversi pattern dietetici: i soggetti aderenti alla "prudent diet", pattern nutrizionale molto simile alla dieta mediterranea e quindi caratterizzato da un elevato consumo di vegetali, riso e grano e da un basso consumo di zuccheri raffinati e cibi confezionati, risultavano meno a rischio di sviluppare la MC.

Questo fenomeno sarebbe da attribuire alle proprietà antinfiammatorie della dieta mediterranea, oppure, come suggerito dai più recenti studi, all'influenza della dieta sulla composizione del microbiota intestinale. L'elevato intake di vegetali e fibre caratteristico della dieta "prudent", favorisce, infatti, la produzione da parte dei batteri intestinali di acidi grassi a catena corta. Questi metaboliti, in particolar modo il butirato, regolano l'equilibrio della microflora intestinale in senso "antinfiammatorio". Sebbene sia verosimile una forte correlazione tra dieta e rischio di MC, i dati disponibili in letteratura sono piuttosto scarsi e basati soprattutto su modelli animali.

### Le infezioni

Gli agenti virali, batterici o protozoari, alterando la permeabilità intestinale, potrebbero facilitare il passaggio attraverso la mucosa dei peptidi immunogenici del glutine e l'attivazione della risposta immune. Questa ipotesi è stata supportata da un importante studio effettuato su una coorte Svedese (ETIC) che evidenziava un rischio aumentato di malattia nei bambini che contraevano 3 o più infezioni nei primi 6 mesi di vita, indipendentemente dallo stato socio economico o dal tipo di alimentazione <sup>15</sup>.

I successivi studi prospettici hanno mostrato, invece, risultati piuttosto contraddittori: sulla coorte del PREVENT-CD non è stato evidenziato un rischio aumentato di MC nei bambini con un maggior numero di infezioni nei primi 18 mesi di vita.

Da un altro recente studio prospettico <sup>16</sup>, è invece emerso un maggior rischio di malattia nei bambini con più di 10 episodi infettivi (respiratori o gastrointestinali) nei primi 18 mesi di vita rispetto a coloro in cui ne venivano riportati meno di 4, indipendentemente dall'esposizione a terapie antibiotiche. Risultati analoghi sono emersi da uno studio effettuato presso il nostro Centro su una coorte di bambini a rischio genetico: nei pazienti con 2 o più episodi infettivi respiratori nei primi 2 anni di vita è stato evidenziato un netto aumento dell'incidenza di celiachia <sup>17</sup>.

Tra gli agenti virali, il Reovirus è stato recentemente chiamato in causa come potenziale trigger della malattia. Studi condotti sia in vitro che in vivo hanno, infatti, dimostrato che il Reovirus è in grado di perturbare l'omeostasi del sistema immune intestinale e di rompere la tolleranza orale, favorendo l'attivazione della risposta infiammatoria e autoimmune. Questa ipotesi è anche supportata dall'evidenza dell'iper-espressione di anticorpi anti-Reovirus nei pazienti con MC.

Anche per il Rotavirus è stato suggerito un possibile ruolo patogenetico nello sviluppo dell'autoimmunità: è stato dimostrato che un maggior numero di infezioni da Rotavirus nelle prime epoche di vita si associa a un maggior rischio di MC e che la vaccinazione anti-Rotavirus ha, invece, un effetto protettivo.

In un recentissimo studio effettuato su una coorte a rischio di MC è stato evidenziato un più frequente riscontro di Enterovirus nelle feci dei soggetti che avrebbero sviluppato la malattia nelle successive epoche della vita <sup>18</sup>.

Riguardo gli agenti batterici, in passato è stato ipotizzato che l'infezione da *Helicobacter pylori* acquisita nelle epoche più precoci della vita, potesse aumentare il rischio di MC. A supporto di tale ipotesi vi era l'e-

vigenza di un'associazione tra l'infezione da *H. pylori* e l'aumento dei linfociti intraepiteliali intestinali, segno caratteristico del danno intestinale precoce indotto dalla celiachia. Successivi studi, tuttavia, hanno dato risultati contrastanti e non sono stati in grado di dimostrare una precisa associazione tra l'agente batterico e la malattia celiaca.

In conclusione, sebbene i dati presenti in letteratura suggeriscano che gli agenti infettivi possano rivestire un importante ruolo nella patogenesi della MC, la qualità delle evidenze è piuttosto scarsa e l'esatto meccanismo patogenetico resta ancora sconosciuto.

## I farmaci

Riguardo l'utilizzo dei farmaci, è stata riportata in letteratura una verosimile associazione tra inibitori di pompa protonica e rischio di celiachia.

Per quanto riguarda l'utilizzo degli antibiotici, i risultati degli studi sono, invece, piuttosto contrastanti. Un recentissimo studio osservazionale effettuato su 2 coorti nazionali (Danese e Norvegese) ha evidenziato un'associazione positiva tra l'utilizzo di antibiotici sistemici nel primo anno di vita e il rischio di MC<sup>19</sup>. Questa associazione, già in precedenza sostenuta da altri studi retrospettivi, sembra attribuibile alle alterazioni del microbiota intestinale indotte dall'antibioticoterapia. Vi sono, tuttavia, altri studi in contrasto con questa ipotesi: una recente revisione dei dati del TEDDY study, ha dimostrato, infatti, che l'uso di beta-lattamici e macrolidi nei primi anni di vita non influenza né lo sviluppo di anticorpi specifici della MC né la malattia conclamata. Anche lo studio ETIC non ha evidenziato un aumento del rischio di malattia associato all'uso di antibiotici nei primi 6 mesi di vita. Un altro fattore confondente è rappresentato dal fatto che il maggiore utilizzo di antibiotici potrebbe essere la diretta conseguenza di un elevato numero di infezioni nei primi anni di vita, anch'esse un potenziale fattore di rischio per la MC. È quindi evidente che i dati disponibili in letteratura non permettono al momento di definire una chiara associazione tra l'utilizzo di antibiotici nelle prime epoche della vita e il rischio di sviluppare la malattia celiaca.

## Il microbiota intestinale

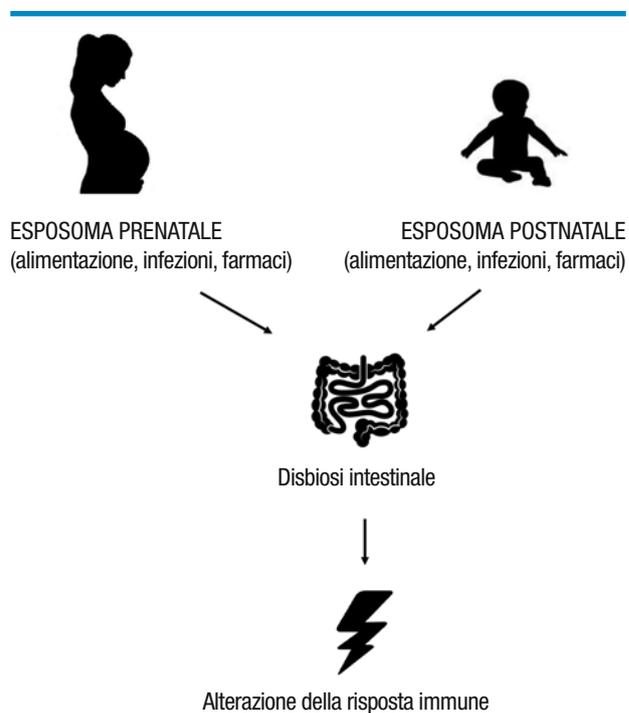
Le alterazioni del microbiota intestinale potrebbero rivestire un ruolo di prim'ordine nella patogenesi della celiachia, come dimostrato per altre patologie autoimmuni. Un recente studio prospettico effettuato sulla coorte PROFICEL (composta da bambini a rischio genetico per MC) ha riportato un'asso-

ciazione tra il genotipo HLA-DQ e la composizione del microbiota intestinale<sup>20</sup>. In questo studio è stato evidenziato che genotipo HLA-DQ, insieme al tipo di alimentazione nelle prime epoche della vita (latte materno o in formula), sono in grado di influenzare la composizione del microbiota intestinale. I pazienti con genotipo associato a un maggior rischio di MC (HLA DQ2, in omozigosi) presentavano, di fatto, un minor numero di *Bifidobacteria* (batteri dalle proprietà antinfiammatorie) e un maggior numero di batteri proinfiammatori rispetto ai soggetti con genotipo a minor rischio di malattia.

Altri studi hanno parimenti evidenziato che i pazienti celiaci presentano peculiari alterazioni del microbiota intestinale, con una riduzione del numero dei batteri con proprietà antinfiammatorie (*Bifidobacterium spp*) e un aumento di quelli con attività proinfiammatoria (*Bactroides spp*), e che queste alterazioni sono parzialmente reversibili con la dieta senza glutine.

Appare dunque verosimile che precocissime alterazioni del microbiota intestinale nelle prime epoche della vita possano influenzare la maturazione del sistema immune ed essere implicate nella patogenesi della MC, come suggerito da Olivares et al.<sup>21</sup>.

D'altro canto in un altro recente studio l'analisi della



**Figura 2.** Ipotesi patogenetica secondo la quale la disbiosi intestinale rappresenta il fulcro intorno al quale ruotano i fattori di rischio ambientale.

**Tabella I.** Stato dell'arte delle evidenze in letteratura sul ruolo dei fattori ambientali nella patogenesi della malattia celiaca.

<b>Timing</b>	<b>Fattore ambientale</b>	<b>Evidenze in letteratura</b>
Periodo prenatale	Consumo di glutine in gravidanza	Non definito
	Infezioni in gravidanza	Non definito
	Farmaci in gravidanza	Non definito
	Età materna	Non definito
	Fumo in gravidanza	Non definito
Periodo perinatale	Stagionalità della nascita	Non definito
	Latitudine della nascita	Non definito
	Tipo di parto	Non definito
Periodo postnatale	Allattamento al seno	Nessun effetto
	Allattamento al seno al momento dell'introduzione del glutine	Nessun effetto
	Età di introduzione del glutine	Nessun effetto
	Quantità di glutine durante lo svezzamento	Non definito
	Infezioni (Rotavirus, Helicobacter, Reovirus)	Non definito
	Farmaci (inibitori di pompa, ferro, vitamina D, antibiotici)	Non definito
	Dieta dopo lo svezzamento	Non noto
Microbiota intestinale	Non noto	

composizione fecale del microbiota effettuata all'età di 9 e 12 mesi in bambini con rischio genetico per MC non ha evidenziato differenze significative nei pazienti con successiva diagnosi di MC rispetto ai controlli <sup>22</sup>.

In conclusione la disbiosi intestinale potrebbe rivestire un importante ruolo nella patogenesi della MC e rappresentare anche il fulcro intorno al quale ruotano altri potenziali agenti patogenetici precedentemente citati: i farmaci, gli agenti infettivi, la dieta, potrebbero, infatti, alterare il microbiota intestinale e di conseguenza lo sviluppo della tolleranza orale e del sistema immune intestinale (Fig. 2). Tuttavia, non vi sono ancora sufficienti evidenze in letteratura a sostegno di questa ipotesi.

## Conclusioni

In questa *review* ci siamo proposti di analizzare tutti i fattori ambientali potenzialmente coinvolti nella patogenesi della malattia celiaca dal periodo prenatale alla fanciullezza e di svelare i possibili meccanismi che sottendono la delicata interazione tra esposoma

e organismo. Il concetto di esposoma risulta molto complesso, in quanto racchiude in sé l'epidemiologia, l'immunologia e la biologia cellulare correlate all'eziopatogenesi della MC. Il concetto risulta ancor più complesso se si considera che l'esposoma è rapidamente mutevole, come mutevole è il volto della celiachia.

Dalla nostra analisi è emerso come gli studi effettuati negli ultimi anni abbiano dato un notevole contributo sulla patogenesi della MC; per nessuno dei fattori di rischio, tuttavia, è stato dimostrato un chiaro nesso di causa-effetto (Tab. I). Ulteriori studi, sono, pertanto necessari per gettare luce non soltanto sulla natura dei fattori di rischio, ma anche sulle modalità con cui questi interagiscono con l'organismo (dosi, tempi). A questo scopo saranno probabilmente richieste nuove metodiche di analisi, che coinvolgano sia le risorse umane che intelligenze artificiali in grado di effettuare un'analisi dell'esposoma più complessa, rapida e approfondita.

## Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non aver alcun conflitto di interesse.

## DA RICORDARE

L'esposoma comprende tutti i fattori ambientali, la dieta, lo stile di vita e i processi biologici specifici dell'individuo a cui ogni soggetto è esposto nel corso della vita, dal concepimento fino alla morte

Nella patogenesi della celiachia intervengono sia la predisposizione genetica che i fattori ambientali (esposoma) che sarebbero i principali responsabili dell'aumentata incidenza della malattia registrata negli ultimi anni

Secondo le ultime evidenze in letteratura né il tipo di allattamento, né il *timing* e le modalità di introduzione del glutine durante lo svezzamento sembrano influenzare il rischio di sviluppare la MC. Le linee guida dell'ESPGHAN suggeriscono di introdurre il glutine tra i 4 e i 12 mesi e non consigliano alcuna modalità specifica di somministrazione nei gruppi a rischio

Acquisisce forza l'ipotesi secondo la quale le infezioni virali, l'utilizzo di antibiotici, i fattori nutrizionali possano determinare modifiche del microbiota intestinale, favorendo l'attivazione della risposta immune

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Singh P, Arora A, Strand TA, et al. *Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis*. Clin Gastroenterol Hepatol 2018;16:823-36.
- 2 Miller GW, Jones DP. *The nature of nurture: refining the definition of the exposome*. Toxicol Sci 2014;137:1-2.
- 3 Størdal K, Haugen M, Brantsaeter AL, et al. *Maternal iron supplement intake during pregnancy and risk of celiac disease in children*. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12:624-31.e1-2.
- 4 Yang J, Tamura RN, Aronsson CA, et al. *Maternal use of dietary supplements during pregnancy is not associated with coeliac disease in the offspring: the Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) study*. Br J Nutr 2017;117:466-72.
- 5 Uusitalo U, Lee HS, Aronsson CA, et al. *Environmental determinants of the diabetes in the young study: gluten consumption during late pregnancy and risk of celiac disease in the offspring: the TEDDY birth cohort*. Am J Clin Nutr 2015;102:1216-21.
- 6 Mårild K, Ludvigsson J, Sanz Y, et al. *Antibiotic exposure in pregnancy and risk of coeliac disease in offspring: a cohort study*. BMC Gastroenterol 2014;14:75.
- 7 Ivarsson A, Persson LA, Nyström L, et al. *Epidemic of coeliac disease in Swedish children*. Acta Paediatr 2000;89:165-71.
- 8 Akobeng AK, Ramanan AV, Buchan I, et al. *Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies*. Arch Dis Child 2006;91:39-43.
- 9 Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, et al. *Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease*. N Engl J Med 2014;371:1304-15.
- 10 Lionetti E, Castellana S, Francavilla R, et al. *Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children*. N Engl J Med 2014;371:1295-303.
- 11 Szajewska H, Shamir R, Chmielewska A, et al. *Systematic review with metaanalysis: early infant feeding and coeliac disease - update 2015*. Aliment Pharmacol Ther 2015;41:1038-54.
- 12 Crespo-Escobar P, Mearin ML, Hervás D, et al. *The role of gluten consumption at an early age in celiac disease development: a further analysis of the prospective Prevent CD cohort study*. Am J Clin Nutr 2017;105:890-6.
- 13 Szajewska H, Shamir R, Mearin L, et al. *A Position Paper by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2016;62:507-13.
- 14 Barroso M, Beth SA, Voortman T, et al. *Dietary patterns after the weaning and lactation period are associated with celiac disease autoimmunity in children*. Gastroenterol 2018;154:2087-96.e7.
- 15 Myléus A, Hernell O, Gothefors L, et al. *Early infections are associated with increased risk for celiac disease: an incident case-referent study*. BMC Pediatr 2012;12:194.
- 16 Mårild K, Kahrs CR, Tapia G, et al. *Infections and risk of celiac disease in childhood: a prospective nationwide cohort study*. Am J Gastroenterol 2015;110:1475-84.
- 17 Auricchio R, Cielo D, De Falco R et al. *Respiratory infections and the risk of celiac disease*. Pediatrics 2017;140(4). pii: e20164102.
- 18 Kahrs R, Chuda K, Tapia G, et al. *Enterovirus as trigger of coeliac disease: nested case-control study within prospective birth cohort*. BMJ 2019;364:i231.
- 19 Dydensborg Sander S, Nybo Andersen AM, Murray JA, et al. *Association between antibiotics in the first year of life and celiac disease*. Gastroenterol 2019;156:2217-29.
- 20 Olivares M, Neef A, Castillejo G, et al. *The HLA-DQ2 genotype selects for early intestinal microbiota composition in infants at high risk of developing coeliac disease*. Gut 2015;64:406-17.
- 21 Olivares M, Walker AW, Capilla A, et al. *Gut microbiota trajectory in early life may predict development of celiac disease*. Microbiome 2018; 6:36.
- 22 Rintala A, Riikonen I, Toivonen A, et al. *Early fecal microbiota composition in children who later develop celiac disease and associated autoimmunity*. Scand J Gastroenterol 2018;53:403-9.

## SEZIONE DI AUTOVALUTAZIONE

**1 La malattia celiaca:**

- a. è un disordine sistemico, immunomediato, elicitato dall'ingestione di glutine e delle prolamine correlate, in soggetti geneticamente suscettibili e caratterizzato dalla presenza di una variabile combinazione di sintomi glutine-dipendenti, di aumento del titolo di anticorpi specifici ed enteropatia
- b. è una malattia infiammatoria dell'intestino tenue elicitata dall'ingestione di glutine e delle prolamine correlate in soggetti geneticamente suscettibili e caratterizzata dalla presenza di una variabile combinazione di sintomi glutine-dipendenti, di aumento del titolo di anticorpi specifici ed enteropatia
- c. è una malattia infiammatoria cronica del tratto gastrointestinale a patogenesi multifattoriale elicitata dall'ingestione di glutine e delle prolamine correlate, in soggetti geneticamente suscettibili e caratterizzata dalla presenza di una variabile combinazione di sintomi glutine-dipendenti, di aumento del titolo di anticorpi specifici ed enteropatia
- d. è un disordine sistemico ereditario elicitato dall'ingestione di glutine e delle prolamine correlate, in soggetti geneticamente suscettibili e caratterizzato dalla presenza di una variabile combinazione di sintomi glutine-dipendenti, di aumento del titolo di anticorpi specifici ed enteropatia

**2 L'allattamento al seno:**

- a. non si è dimostrato in studi prospettici un fattore protettivo nello sviluppo della MC
- b. si è dimostrato in studi prospettici un fattore protettivo nello sviluppo della MC
- c. non è consigliabile allattare al seno i bambini predisposti geneticamente per MC, ma è preferibile l'allattamento con formule specifiche per i soggetti a rischio di celiachia
- d. recenti studi hanno dimostrato che l'allattamento al seno riduce il rischio di MC, pertanto, nei soggetti a rischio genetico, viene consigliato di proseguire l'allattamento al seno fino ai 12 mesi di vita

**3 Le linee guida ESPGHAN:**

- a. suggeriscono di introdurre nella dieta il glutine tra i 4 e i 12 mesi e non consigliano alcuna modalità specifica di somministrazione nei gruppi a rischio
- b. suggeriscono di introdurre nella dieta il glutine prima dei 6 mesi nei soggetti a rischio, al fine di favorire lo sviluppo della tolleranza al glutine
- c. suggeriscono di introdurre nella dieta il glutine prima dei 6 mesi sia nei soggetti a rischio che nella popolazione generale, al fine di favorire lo sviluppo della tolleranza al glutine
- d. suggeriscono di introdurre nella dieta il glutine tra i 6 e gli 8 mesi e non consigliano alcuna modalità specifica di somministrazione nei gruppi a rischio

**4 Le infezioni virali:**

- a. potrebbero fungere da *trigger* della MC alterando la permeabilità intestinale e favorendo l'attivazione della risposta immune, ma ulteriori studi sono necessari per confermare tale ipotesi
- b. recenti studi hanno dimostrato che costituiscono i principali *trigger* della MC alterando la permeabilità intestinale e favorendo l'attivazione della risposta immune
- c. recenti studi hanno dimostrato che le infezioni virali avrebbero un ruolo protettivo nello sviluppo della MC
- d. non è stata dimostrata sinora alcuna associazione tra le infezioni virali e il rischio di celiachia, in quanto la patogenesi è di tipo autoimmune

**How to cite this article:** Pedoto D, Auricchio R, Troncone R. *L'esposoma nella malattia celiaca*. *Attualità in Dietetica e Nutrizione Clinica* 2019;11:56-63.

*This is an open access Journal distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.*

# Approccio dietetico nella calcolosi renale

GIUSY SANTORO<sup>1</sup>, ROMANA ALOISI<sup>2</sup>, ANNA CERCHIARO<sup>3</sup>, MARIA CAPELLUPO<sup>3</sup>, OSCAR LODARI<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Corso di Laurea in Dietistica UMG Catanzaro; <sup>2</sup> Presidente ADI Regione Calabria;

<sup>3</sup> Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio" Catanzaro

## Prefazione

Per calcolosi renale o nefrolitiasi si intende la formazione di calcoli a livello dell'apparato urinario. Il calcolo è una qualsiasi aggregazione solida, che avviene in determinate sedi (calici, pelvi, vescica). Esistono diversi tipi di calcoli, i più comuni sono quelli formati da: ossalato di calcio, fosfato di calcio, acido urico; tutte queste forme sono caratterizzate da un'umentata concentrazione nelle urine di sostanze che possono determinare la formazione del calcolo. I calcoli possono essere di varie dimensioni, se inferiori a 5 mm possono essere trattati con terapia idropinica (1-2 l di acqua a digiuno in 20-30 minuti), se maggiori, il medico valuterà se ricorrere alla litotrissia extracorporea con onde d'urto, alla litotrissia percutanea o alla chirurgia tradizionale utilizzata solo nella calcolosi "gigante" <sup>1</sup>.

## Fattori di rischio

Diversi studi epidemiologici hanno permesso di identificare fattori alimentari che aumentano o riducono il rischio (Tab. I) <sup>2</sup>.

### Calcio

Il consumo di calcio non dovrebbe subire restrizioni, il fabbisogno consigliato è di 800-1000 mg/die di cal-

cio, ma non sono richieste supplementazioni tranne in casi particolari <sup>3</sup>.

### Sodio

La riduzione dell'introito di sodio previene la calcolosi recidivante, si è visto che i soggetti con litiasi renale consumano più sodio dei soggetti sani. L'introito giornaliero non dovrebbe superare i 3-5 g/die. La restrizione di sodio in combinazione alla riduzione dell'introito di proteine animali e l'assunzione moderata di calcio diminuisce del 50% gli episodi di calcolosi <sup>3</sup>.

### Apporto idrico

L'aumento dell'introito di acqua diminuisce il rischio di recidiva di calcolosi a lungo termine di ben il 60%. Un corretto apporto idrico dovrebbe essere di 2-3 l/die tra l'assunzione diretta di liquidi (acqua e bevande) e quella indiretta attraverso l'alimentazione. L'apporto idrico ha un ruolo chiave e non deve essere sottovalutato perché una dieta povera di sodio, di proteine animali e un alto consumo di fibre, frutta e vegetali non diminuisce il tasso di recidive della calcolosi, se non vi è un contemporaneo aumento dell'introito di acqua <sup>3</sup>.

## Consigli dietetici nella calcolosi renale

### Calcoli di ossalato di calcio (Tab. II)

Sono i più comuni, l'ossalato è un prodotto endogeno del metabolismo intermedio del calcio, ma è presente anche in molti alimenti; il calcio e l'ossalato si combinano in un sale poco solubile che in concentrazioni elevate cristallizza facilmente nel nefrone distale formando il calcolo. L'anomalia più frequente in questi pazienti è l'iperocalciuria (valori > 250-300 mg/24 h), che può essere: ereditaria, da ipercalce-

Tabella I. Fattori di rischio

Fattori che riducono il rischio	Fattori che aumentano il rischio
Calcio Potassio Magnesio Apporto idrico > 2 l	Sodio Proteine animali Zuccheri raffinati Supplementazioni di calcio

## PAROLE CHIAVE

litiasi renale, fattori di rischio

## CORRISPONDENZA

Anna Cerchiaro

cerchiaroannamaria@gmail.com

Tabella II. Consigli dietetici nei calcoli di ossalato di calcio.

Alimenti	Consigliati	Sconsigliati
Cereali e derivati	Pane di frumento, di segale, grano turco, integrale, grissini, fette biscottate, pasta, riso, avena, semolino	
Legumi		Fagioli, piselli
Verdura	Zucchine, ravanelli, pomodori maturi, zucca gialla, finocchi, porri, carciofi	Broccoli, melanzane, spinaci, bietole, rabarbaro, prezzemolo, cicoria, acetosella, sedano, barbabietole, cardi, rape
Frutta	Mele, pere, ciliegie, pompelmi, meloni, succo di limone, frutta secca(esclusi fichi e noci), pesche, cocomeri, ribes, olive	Banane, ananas, prugne, uva, mirtilli, more, fragole, albicocche, arance
Carni	Vitello, coniglio, pollo, manzo, tacchino	Maiale, agnello, frattaglie, cervella, fegato, selvaggina, salumi, carni gelatinose
Uova	Con moderazione cotte-cruide	Fritte
Pesci	Nasello, sogliola, spigola, polpo, pesce spada	Pesce grasso, crostacei
Latticini	Latte e yogurt scremati, formaggi freschi	Formaggi salati, piccanti
Dolci	Miele, zucchero, marmellate, gelatine	Cacao, melassa
Bevande	Caffè, acqua oligominerale	Vino, birra, alcolici, tè
Altro		Corn-flakes, pepe

mia o renale. Inoltre la calcolosi da ossalato di calcio può essere favorita dall'iperossaluria (causata da eccessiva assunzione con la dieta di ossalato di calcio/morbo di Crohn/cause ereditarie) e dall'ipomagnesiuria poiché il magnesio compete con il calcio nel legame con l'ossalato per formare un sale maggiormente solubile <sup>4</sup>.

#### Indicazioni generali

- Ridurre l'apporto di sale.
- Ridurre il consumo di proteine animali (0,8 massimo 1 g/kg/die).
- Aumentare l'introito di acqua (> 2 l/die).
- Limitare gli alimenti a elevato contenuto di ossalati
- Evitare gli eccessi di vitamina C <sup>4</sup>.

#### Calcoli di fosfato di calcio (Tab. III)

Sono meno frequenti dei calcoli di ossalato, si verificano maggiormente in caso di infezioni urinarie e anche l'iperparatiroidismo ne favorisce la formazione <sup>4</sup>.

#### Indicazioni generali

- Ridurre l'apporto di sale.
- Ridurre il consumo di proteine animali (0,8 massimo 1 g/kg/die).
- Aumentare l'introito di acqua (> 2 l/die).
- Limitare gli alimenti a elevato contenuto di ossalati.
- Evitare gli eccessi di vitamina C <sup>4</sup>.

#### Calcoli di acido urico (Tab. IV)

Sono più frequenti nel sesso maschile, tra le cause vi è l'iperuricosuria (aumentata escrezione urinaria di acido urico) <sup>4</sup>.

#### Indicazioni generali

- Ridurre l'apporto di sale.
- Ridurre il consumo di proteine animali (0,8 massimo 1 g/kg/die).
- Aumentare l'introito di acqua (> 2 l/die).
- Limitare gli alimenti a elevato contenuto di ossalati.
- Evitare gli eccessi di vitamina C.
- Ridurre l'introito di purine (soprattutto carni rosse, insaccati, crostacei) perché è da queste che deriva una buona parte dell'acido urico dell'organismo.
- Ridurre il consumo dei grassi in quanto diminuiscono l'escrezione renale di acido urico facendo aumentare l'uricemia.
- Abolire l'alcol in quanto diminuisce l'escrezione renale di acido urico facendo aumentare l'uricemia <sup>4</sup>.

#### Altri tipi di calcoli:

##### Calcoli di cistina

Sono rari, si formano per una malattia ereditaria a trasmissione autosomica recessiva caratterizzata da

**Tabella III.** Consigli dietetici nei calcoli di fosfato di calcio.

<b>Alimenti</b>	<b>Consigliati</b>	<b>Sconsigliati</b>
Cereali e derivati	Pane bianco, pasta, riso, farina di frumento, orzo, grissini, avena, patate	Soia, farro, farina integrale e tutti i prodotti integrali da forno
Legumi		Tutti
Verdura	Pomodori, carote, lattuga, cavolfiori, broccoli	Funghi, asparagi, spinaci, sedano, funghi secchi, melanzane, peperoni
Frutta	Succo di mirtillo, arance, pesche, pere, mele, cocomeri, meloni, noci	Frutta secca, uva, prugne, datteri, fichi, albicocche
Uova	Crude o cotte	Fritte
Carne	Vitello, pollo, tacchino, trippa, manzo, cuore, rognone, cervella, coniglio	Insaccati, carni di maiale, fegato
Pesci	Anguilla, luccio, crostacei, merluzzo, trota	Alici, aringa, capone, cefalo, cernia, nasello, orata, sardine
Latticini	Latte e yogurt scremati, formaggi freschi	Formaggi salati e fermentati
Dolci	Zucchero, miele, marmellate, gelatine	Melasse, cacao
Bevande	Acqua oligominerali	Birra, tè, alcolici, vini forti e dolci

**Tabella IV.** Consigli dietetici nei calcoli di acido urico.

<b>Alimenti</b>	<b>Consigliati</b>	<b>Sconsigliati</b>
Cereali e derivati	Cereali, pane pasta, riso, fette biscottate, grissini, avena, semolino, tapioca, patate	
Legumi		Tutti i legumi
Verdura	Finocchi, pomodori, cavoli, lattuga, cardi, carciofi, barbabietole	Spinaci, cavolfiore, asparagi, sedano, peperoni, melanzane, funghi secchi, erbe aromatiche, spezie
Frutta	Tutta la frutta fresca	Frutta secca, castagne, datteri, nespole, cocco, cocomero, prugna
Carni	Manzo, vitello, pollo, tacchino, coniglio	Animelle, cervella, fegato, cuore, rognone, lingua, trippa, carne di maiale, oca, anatra, gallina, piccione, selvaggina, carne grassa, brodo di carne, insaccati, estratti di carne
Pesci	Trota, nasello, spigola, sogliola, rombo, palombo, cernia	Salmona, crostacei, molluschi, acciughe, sardine, anguilla, cefalo, sarda, tonno, triglia, aringhe, baccalà, frutti di mare, caviale
Latticini	Formaggi freschi magri, latte e yogurt scremato	Formaggi fermentati, grassi, piccanti, panna
Uova	Crude o cotte	Fritte
Bevande	Acqua oligominerali alcaline	Vini forti e dolci, birra, alcolici, tè, caffè forti
Dolci	Marmellata, gelatina di frutta, biscotti, torte di frutta	Cacao

un'augmentata escrezione di cistina per ridotto assorbimento tubulare <sup>5</sup>. Si consiglia un'idratazione abbondante e costante, ridurre gli alimenti che acidificano le urine (noci, noccioline, carne, uova, pesce, formaggi, cereali e derivati, lenticchie, prugne) e ridurre l'apporto di sodio in quanto esso aumenta la cistinuria <sup>6</sup>.

#### Calcoli di struvite

Sono dovuti a infezioni da germi ureasi-produttori. La dieta in questo tipo di calcolosi ha uno scarso peso in quanto la causa determinante va ricercata nell'infezione sostenuta da agenti patogeni produttori di ureasi <sup>5</sup>.

### Calcoli di xantina

Sono rari, si formano per un deficit ereditario di xantino-ossidasi che impedisce il normale catabolismo purinico promuovendo elevate concentrazioni ematiche e urinarie di xantina<sup>5</sup>, si consiglia quindi una dieta scarsa in purine, abbondante apporto idrico e scarso apporto di sale<sup>6</sup>.

### Conclusioni

La calcolosi renale è una delle patologie più frequenti nella popolazione generale ed è globalmente in aumento. La sua patogenesi non è riconducibile a un solo fattore ma bensì a un insieme di fattori tra cui: la pre-

disposizione genetica che gioca un ruolo principe, su cui agiscono fattori ambientali e tra questi quindi la dieta, uno scarso apporto di liquidi, il livello di attività fisica in quanto l'immobilizzazione prolungata aumenta i livelli di calcio riassorbito dall'osso e ipercalciuria ( aumentati livelli di calcio nelle urine). Si può affermare che i soggetti predisposti ai calcoli sono in genere in sovrappeso e non si idratano a sufficienza, quindi, fondamentale per il successo terapeutico è la compliance del paziente ai comportamenti prescritti dal medico e dal dietista.

### Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non aver alcun conflitto di interesse.

### DA RICORDARE

<b>La nefrolitiasi è una condizione patologica multifattoriale nella quale sono implicati: predisposizione genetica, dieta scorretta, scarso apporto di liquidi, inattività fisica</b>
<b>I calcoli più comuni sono quelli formati da ossalato di calcio, fosfato di calcio e acido urico</b>
<b>L'eccessivo consumo di sodio, proteine animali, zuccheri raffinati e supplementazioni di calcio inappropriate aumentano il rischio di nefrolitiasi</b>
<b>Un apporto idrico di 2-3 L/die previene l'insorgenza di nefrolitiasi e il rischio di recidiva a lungo termine</b>

### BIBLIOGRAFIA

- 1 Andreucci V. *Malattie dei reni*. Idelson-Gnocchi 2004.
- 2 Riccardi G, Pacioni D, Rivellese AA. *Manuale di nutrizione applicata*. IV ed. Idelson-Gnocchi 2016.
- 3 Fatati G, Amerio ML. *Dietistica e nutrizione. Clinica, terapia e organizzazione*. II ed. Il Pensiero Scientifico Editore 2018.
- 4 Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio" Catanzaro. *Differenziazione nutrizionale nella calcolosi renale* 2016.
- 5 Pontremoli R, Garibotto G. *Manuale di nefrologia*. Minerva Medica 2017.
- 6 Vannozzi G, Leandro G. *Lineamenti di dietoterapia e nutrizione clinica*. II ed. Il Pensiero Scientifico Editore 2009.

## SEZIONE DI AUTOVALUTAZIONE

### 1 In quale tipologia di calcoli è necessario ridurre l'introito di proteine animali?

- a. Tutti
- b. Calcoli di fosfato di calcio
- c. Calcoli di ossalato di calcio

### 2 L'iperparatiroidismo è una condizione che favorisce la formazione di?

- a. Calcoli di cistina
- b. Calcoli di fosfato di calcio
- c. Nessun tipo di calcolo

### 3 Il fabbisogno di calcio nella calcolosi renale va?

- a. Aumentato
- b. Ridotto drasticamente
- c. Mantenuto tra gli 800-1000 mg/die

### 4 L'aumento dell'introito di magnesio è importante soprattutto nei:

- a. calcoli di xantina
- b. calcoli di ossalato di calcio
- c. calcoli di acido urico

**How to cite this article:** Santoro G, Aloisi R, Cerchiaro A, et al. *Approccio dietetico nella calcolosi renale*. *Attualità in Dietetica e Nutrizione Clinica* 2019;11:64-68.

*This is an open access Journal distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.*

# Dieta vegetariana e funzione renale

## Nuove evidenze, approcci nutrizionali e progressione malattia renale cronica

ANNALISA MARIA VALERIA PIPICELLI, PIETRO MANUEL FERRARO

Università Cattolica del Sacro Cuore, UOC Nefrologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Roma

La malattia renale cronica (*Chronic Kidney Disease*, CKD) è definita come “una condizione patologica caratterizzata da una persistente riduzione della velocità di filtrazione glomerulare (*Glomerular Filtration Rate*, GFR) al di sotto del valore soglia di 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> o dalla presenza di anomalie strutturali/funzionali dei reni (con o senza riduzione di GFR)”. La cronicità è data dalla persistenza di tali alterazioni per almeno 3 mesi. Vengono distinti 5 stadi di CKD in base ai valori di GFR, per il cui calcolo si utilizzano formule basate sulla creatinemia (CDK-EPI; MDRD), e alla presenza di albuminuria (Fig. 1).

La *National Health and Nutrition Examination Survey* ha prodotto numerosi dati che dimostrano quanto la CKD sia una patologia molto diffusa nel mondo, con una prevalenza crescente nella popolazione generale: circa il 10% della popolazione sia dei paesi sviluppati sia di quelli in via di sviluppo, è affetto da CKD, nella maggior parte dei casi misconosciuta.

La frequenza nella popolazione italiana è stimata intorno al 7%, di cui un 40% è affetta da IRC.

Una percentuale così importante deriva da differenti cause:

- l'invecchiamento della popolazione (riduzione della funzione renale come conseguenza dell'“invecchiamento del rene”);
- la prevalenza di condizioni cliniche con elevato rischio di danno renale (diabete mellito, sindrome metabolica, ipertensione arteriosa, obesità, dislipidemia);
- disponibilità di strumenti diagnostici semplici, affidabili e di basso costo;

- mortalità “competitiva” dovuta alla possibilità di terapie applicabili anche in condizioni critiche.

La CKD si associa a un progressivo aumento del rischio di mortalità per ogni causa, in particolare per eventi cardiovascolari, principale causa di exitus. Viene considerata il killer silenzioso per la scarsità di sintomi evidenti; a eccezione dello stato uremico avanzato, la sintomatologia che si instaura progressivamente viene difficilmente riconosciuta come disturbo dal paziente che per tale ragione ritarda l'accesso alle cure. Infatti, una volta instauratasi l'IRC, per perdita di nefroni funzionanti, i nefroni residui subiscono importanti modifiche morfo-funzionali che vanno dall'ipertrofia glomerulare, con conseguente iperfiltrazione e aumento GFR per singolo nefrone, all'adattamento delle funzioni tubulari, che mantengono il bilancio esterno dell'acqua e dei principali soluti, fino agli stadi più avanzati.

La riduzione del GFR è responsabile di gran parte delle manifestazioni clinico-metaboliche della CKD, sebbene alcuni disturbi derivino dalla perdita della funzione endocrina del rene (anemia, osteodistrofia uremica). Una riduzione del GFR determina una minore efficienza di eliminazione delle sostanze tossiche dall'organismo, che tendono ad accumularsi, portando a quel corteo di sintomi che viene descritto con il termine generico di uremia. La concentrazione della creatinina sierica è un marcatore indiretto di funzionalità renale; l'urea rappresenta invece il prodotto finale del catabolismo proteico e risulta notevolmente influenzata dall'apporto di proteine con la dieta (Tab. I).

A oggi non esiste una dieta universalmente validata per la CKD, al di là delle evidenze sui benefici appor-

### PAROLE CHIAVE

insufficienza renale cronica, nutrizione in MRC, dieta vegetariana, acidosi metabolica, controllo pressione arteriosa, controllo glicemico, albuminuria

### CORRISPONDENZA

Annalisa Maria Valeria Pipicelli  
annalisa.pipicelli@gmail.com

Pietro Manuel Ferraro  
pietromanuel.ferraro@unicatt.it



Prognosi della Malattia Renale Cronica (MRC) in relazione alla categoria di VGF e albuminuria: KDIGO 2012				Categorie di albuminuria persistente Descrizione e livello		
				A1	A2	A3
				Da normale a leggermente aumentata	Moderatamente aumentata	Severamente aumentata
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
Categorie di VGF (ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) Descrizione e livello	G1	Normale o aumentato	≥90			
	G2	Lievemente ridotto	60-89			
	G3a	Da lievemente a moderatamente ridotto	45-59			
	G3b	Da moderatamente a severamente ridotto	30-44			
	G4	Severamente ridotto	15-29			
	G5	Insufficienza renale	<15			

**Figura 1.** Prognosi di insufficienza renale cronica (IRC) da VGF (volume di filtrazione glomerulare) e categoria albuminuria (da KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2013;3, mod.).

tati dal controllo dell'apporto alimentare di sale, fosforo e proteine; recentemente è stata posta l'attenzione su un approccio nutrizionale prevalentemente vegetariano, con evidenti benefici non solo sulla qualità di vita, ma anche sul rallentamento della progressione della CKD stessa: nei pazienti con CKD i prodotti di rifiuto che provengono dall'ingestione dei cibi, e altre tossine da essi derivati, si accumulano compromettendo negativamente la funzionalità renale. L'elevato consumo di alimenti che producono acidi può portare allo sviluppo o al peggioramento di una condizione di acidosi metabolica, a sua volta potenziale causa di progressione del danno renale, con l'instaurarsi di un circolo vizioso. È quindi importante che esista un equilibrio alimentare tra alimenti che producono acido (proteine animali) e prodotti che producono basi (verdura e frutta) <sup>1,2</sup>.

Recentemente, uno studio sperimentale ha dimostrato che la terapia con alcali orali o una dieta basica ha ridotto il danno renale negli animali con normale funzionalità renale e ha rallentato la riduzione della velocità di

filtrazione glomerulare (GFR), in quelli con GFR moderatamente ridotta <sup>3,4</sup>.

Nello studio KoGES (*Korean Genome and Epidemiology Study*), uno studio di coorte prospettico, Jhee et al. hanno valutato gli effetti di una dieta ricca in frutta e verdura sulla CKD <sup>5</sup>; sono stati reclutati 10.030 partecipanti di età compresa tra 40 e 69 anni. Gli esami clinici sono stati eseguiti biennialmente dal 2001 al 2014, sono stati esclusi coloro i quali presentavano eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> o quelli con malattia renale al basale. Un totale di 9.229 partecipanti è stato incluso nell'analisi finale. Gli alimenti consumati sono stati valutati da dietisti esperti utilizzando un FFQ (*Food-Frequency Questionnaire*) semiquantitativo composto da 106 prodotti alimentari. L'endpoint primario era il verificarsi di eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> durante il periodo di follow-up. Gli endpoint secondari sono stati individuati in misurazioni ripetute di eNEAP (*estimated Net Endogenous Acid Production*) e proteinuria incidente (≥ 1+ su test dipstick) su 8.559 partecipanti con un risultato del dipstick

**Tabella I.** Effetti organici dell'uremia (da Schena FP, Selvaggi FP. *Malattie dei reni e delle vie urinarie*. McGraw-Hill 2003, mod.).

<p><b>Apparato cardiovascolare</b></p> <p>Iperensione arteriosa Pericardite Miocardiopatia Arteriosclerosi accelerata</p>
<p><b>Apparato respiratorio</b></p> <p>Iperpnea Edema polmonare Pleurite fibrinosa</p>
<p><b>Sistema emopoietico</b></p> <p>Anemia Alterata chemiotassi leucocitaria Immunodepressione Alterazioni piastriniche</p>
<p><b>Sistema nervoso periferico</b></p> <p>Neuropatia periferica sensitivo-motoria Singhiozzo Sindrome delle gambe senza riposo Impotenza sessuale</p>
<p><b>Sistema nervoso centrale</b></p> <p>Encefalopatia uremica (depressione, ansia, irritabilità, stato confusionale, amnesia, disturbi del linguaggio) Convulsioni Mioclonie</p>
<p><b>Apparato gastroenterico</b></p> <p>Alitosi Anoressia, nausea, vomito Gastrite Enterocolite Pancreatite Ascite</p>
<p><b>Sistema osseo</b></p> <p>Osteite fibrosa Osteomalacia Malattia adinamica dell'osso</p>
<p><b>Alterazioni del metabolismo ed endocrine</b></p> <p>Ridotta tolleranza ai carboidrati Iperlipemia a fenotipo IV Ipercatabolismo proteico Atrofia testicolare Disfunzioni ovariche</p>

per proteine negativo o tracce. L'età media della coorte di studio era di  $52,0 \pm 8,8$  anni e 4.440 (48,1%) erano uomini, l'eGFR medio era  $93,9 \pm 14,2$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Le curve di incidenza cumulative per la presenza di eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> hanno mostrato che la sopravvivenza libera da eventi era significativamente più alta nel terzile caratterizzato dall'elevata assunzione di verdure non fermentate, mentre la sopravvivenza non

differiva tra i gruppi che assumevano verdure fermentate o frutta.

I risultati del presente studio suggeriscono che una dieta a base di frutta e verdura può aiutare a prevenire lo sviluppo di CKD nella popolazione generale. Nello specifico, una maggiore assunzione di verdure non fermentate è risultata significativamente associata a un minor rischio di sviluppo di eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, senza significativo rischio di iperpotassiemia. Inoltre, il rischio di proteinuria incidente era anche inferiore non solo nei partecipanti con un elevato consumo di verdure non fermentate, ma anche in quelli con un consumo di verdure e frutta ad alta fermentazione.

I risultati supportano quelli di precedenti studi che hanno esaminato l'effetto degli alimenti produttori di basi sulla funzione renale: uno studio randomizzato controllato dimostra come la supplementazione di frutta e verdura abbia ridotto i livelli di albuminuria in pazienti con nefropatia ipertensiva<sup>6</sup>.

La spiegazione primaria dell'associazione positiva di assunzione di frutta e verdura con la funzione renale può essere l'effetto di riduzione del carico acido; in questo studio, l'eNEAP di riferimento era inferiore nei gruppi con maggiore assunzione di frutta e verdura.

Effetti sfavorevoli di una dieta ricca di alimenti produttori di acido endogeno sono stati validati da numerosi studi sperimentali e clinici: potenziali mediatori associati al carico acido che possono portare a danni renali includono l'endotelina 1, il più potente vasocostrittore endogeno che causa disfunzione endoteliale e aterosclerosi, implicato nello sviluppo e nella progressione della CKD. La ritenzione acida può inoltre attivare il sistema renina-angiotensina-aldosterone e aumentare i livelli di ammonio intrarenali, che possono portare all'attivazione del sistema del complemento<sup>7-9</sup>.

Tali effetti avversi del carico acido sono stati trovati attenuati dalla terapia con alcali in modelli animali<sup>10,11</sup>.

Oltre ai vantaggi fino a ora esposti, un consumo di frutta e verdura contribuisce ad aumentare i livelli di assunzione di potassio con la dieta: elevate quantità di potassio possono influenzare positivamente la funzione renale riducendo il rischio di sviluppo di CKD. Ciò è in parte spiegato dall'effetto favorevole del potassio sulla riduzione della PA<sup>12,13</sup>. Ovviamente un effetto positivo dell'apporto alimentare di potassio va bilanciato, nel paziente con CKD, da un potenziale aumento del rischio di iperpotassiemia.

Nonostante i molti vantaggi, questo studio mette in luce anche aspetti non altrettanto positivi riguardo a una dieta esclusivamente composta da frutta e verdura; le verdure fermentate presentano un alto contenuto di sodio. L'aumentata assunzione di sodio è dannosa per

**Tabella II.** Classificazione dei prodotti alimentari in gruppi alimentari per la creazione dei punteggi dietetici a base vegetale (da Kim et al., 2019, mod.).

<b>Gruppi alimentari</b>	<b>Prodotti alimentari</b>	<b>Indice dietetico complessivo dieta Pland-Based</b>	<b>Indice dietetico dieta Pland-Based salutare</b>	<b>Indice dietetico dieta Pland-Based meno salutare</b>	<b>Indice dietetico provegetariano</b>
<b>Alimenti vegetali</b>					
Cereali integrali	Cereali cotti come farina d'avena, grana-glie, crema di grano, pane scuro o integrale	Positivo	Positivo	Inverso	Positivo
Frutta	Mele, pere, arance, pesche, albicocche, prugne, banane, altri frutti	Positivo	Positivo	Inverso	Positivo
Verdure	Broccoli, cavoli, cavolfiori, cavoletti di Bru-xelles, carote, mais, spinaci, cavoli o altre verdure, giallo scuro, zucca invernale co-me ghiande, burro, patate dolci, pomodori	Positivo	Positivo	Inverso	Positivo
Noccioline	Burro di arachidi, noci	Positivo	Positivo	Inverso	Positivo
Legumi	Fagiolini verdi, fagiolini, fagioli o lenticchie precotti, piselli o fagioli di Lima	Positivo	Positivo	Inverso	Positivo
Tè e caffè	Caffè, tè (freddo o caldo)	Positivo	Positivo	Inverso	Non calcolato
Grani raffinati	Biscotti, pane di mais, cereali per la cola-zione, pane bianco, pasta, riso	Positivo	Inverso	Positivo	Positivo <sup>c</sup>
Patate	Patatine fritte, purè di patate	Positivo	Inverso	Positivo	Positivo
Succhi di frutta	Succo d'arancia, succo di pompelmo	Positivo	Inverso	Positivo	Non calcolato
Bevande dolcificate con zucchero e dolcificate artificialmente	Bevande analcoliche a basso contenuto calorico (qualsiasi dieta Coke, dieta Pep-si), bevande analcoliche regolari (Coca Co-la, Pepsi, 7-Up, birra allo zenzero), punch al gusto di frutta o bevande non carburate	Positivo	Inverso	Positivo	Non calcolato
Dolci e dessert	Barrette di cioccolato, caramelle senza cioccolato, torta fatta in casa, ciambelle, torte o brownie, biscotti, pasticceria dane-se, rolo dolce, torta al caffè, cornetto	Positivo	Inverso	Positivo	Non calcolato
<b>Alimenti derivati da animali</b>					
Grasso animale	Burro aggiunto al cibo o al pane, burro usato per cucinare	Inverso	Inverso	Inverso	Inverso
Latte	Latte scremato o magro, latte intero, yo-gurt, gelato, ricotta o ricotta, altri formaggi	Inverso	Inverso	Inverso	Inverso
Uova	Uova	Inverso	Inverso	Inverso	Inverso
Pesce o frutti di mare	Tonno in scatola; pesce di carne scura co-me salmone, sgombrò, pesce spada, sar-dine, pesce azzurro; altri pesci come mer-luzzo bianco, pesce persico, pesce gatto, gamberi, aragoste, capesante	Inverso	Inverso	Inverso	Inverso
Carne	Pollo o tacchino senza pelle, pollo o tac-chino con pelle, hamburger, hot dog, car-ni lavorate (salsiccia, salame, bologna), pancetta, manzo, maiale o agnello come sandwich o piatto misto, manzo, maiale o agnello come piatto principale, bistecca, arrosto, prosciutto, fegato	Inverso	Inverso	Inverso	Inverso
Alimenti animali vari	Alimenti fatti in casa, come carne, pollame, pesce, gamberi	Inverso	Inverso	Inverso	Non calcolato

**Tabella III.** Analisi di regressione logistica della CKD (da Liu HW, Tsai WH, Liu JS, et al. *Association of Vegetarian Diet with Chronic Kidney Disease*. *Nutrients* 2019;11:279, mod.).

Variabile	Modello non rettificato	Modello 1	Modello 2	Modello 3
	Oppure (IC al 95%)	Oppure (IC al 95%)	Oppure (IC al 95%)	Oppure (IC al 95%)
Età (anni)	1,03 (1,03-1,03)	1,03 (1,03-1,03)	1,01 (1,011-1,02)	1,01 (1,01-1,02)
Genere maschile	1,39 (1,33-1,45)	1,43 (1,36-1,49)	1,27 (1,19-1,36)	1,27 (1,19-1,35)
Diabete	2,53 (2,35-2,73)		1,59 (1,42-1,78)	1,52 (1,36-1,69)
Iperensione	2,19 (2,09-2,31)		1,48 (1,37-1,60)	1,40 (1,30-1,52)
Obesità addominale	1,37 (1,21-1,56)			1,01 (0,83-1,21)
BP sistolica (per 10 mmHg)	1,15 (1,13-1,16)			1,03 (1,01-1,05)
HDL basso	1,60 (1,53-1,68)			1,20 (1,12-1,28)
TG alto	1,34 (1,28-1,41)			1,12 (1,04-1,21)
Onnivori	1,0 (riferimento)	1,0 (riferimento)	1,0 (riferimento)	1,0 (riferimento)
Vegano	0,90 (0,82-0,98)	0,83 (0,76-0,91)	0,85 (0,74-0,97)	0,86 (0,75-0,97)
Ovo-latto vegetariano	1,30 (1,23-1,37)	1,31 (1,24-1,38)	0,83 (0,77-0,89)	0,82 (0,77-0,88)

la funzionalità renale e associata allo sviluppo di CKD. Tuttavia, le verdure fermentate contengono anche microbioti sani come i lattobacilli e Bifidobacterium. È interessante notare che la CKD stessa può contribuire a una disregolazione del microbioma intestinale e un'integrazione probiotica migliora la funzionalità renale negli animali con CKD.

Riguardo alla frutta, sebbene questo sia un alimento che produce basi, ha un alto contenuto di fruttosio, e l'eccesso di fruttosio è associato a resistenza all'insulina, ipertensione, dislipidemia e iperuricemia.

Un altro studio condotto da Kim et al, indaga la funzione renale e l'incidenza di CKD in soggetti sottoposti a una dieta "plant-based" <sup>14</sup>. Le diete a base vegetale sono costituite prevalentemente da cibi vegetali e un basso apporto di alimenti animali. La ricerca ha dimostrato che le diete a base vegetale sono associate a un minor rischio di obesità, diabete tipo 2, ipertensione e malattie cardiovascolari. Una maggiore aderenza alla dieta mediterranea (ad alto contenuto di frutta, verdura, cereali, legumi e pesce) è stata associata a una minore incidenza di insufficienza renale cronica in una coorte multietnica. In questo studio gli autori hanno dunque creato un indice dietetico suddiviso in 4 categorie a seconda del tipo di dieta seguito e della qualità di frutta e verdura assunte, sulla base delle risposte fornite al questionario relativo agli alimenti consumati (Tab. II) <sup>15</sup>. Durante un follow-up mediano di 24 anni, si sono verificati 4.343 eventi CKD incidenti. I soggetti nel quintile più alto di una dieta sana a plant-based avevano un rischio inferiore del 14% di CKD.

Esistono diversi meccanismi attraverso i quali le diete salutari a base vegetale possono essere associate a un minor rischio di CKD e a un declino più lento dell'eGFR; quelli nel quintile più alto relativo a una dieta sana a base vegetale avevano un carico di acido assunto con la dieta inferiore e un maggiore apporto di fibre e micronutrienti. La modifica del carico di acido alimentare dovuta all'aumento di assunzione di frutta e verdura ha migliorato i marcatori di danno renale.

Inoltre, l'assunzione di fibre ha un'associazione diretta sul rallentamento della progressione della CKD: uno studio recente riporta un rischio inferiore dell'11% ogni 5 g più alto consumo di fibre al giorno.

L'assunzione di fibre ha dimostrato un miglioramento nel controllo glicemico e nella secrezione di insulina, che è associata a un minor rischio di microalbuminuria e proteinuria <sup>15</sup>.

L'ultimo studio in analisi, è uno studio trasversale condotto su 55.113 soggetti monitorati presso l'ospedale di Taipei Tzu Chi dal 5 settembre 2005 al 31 dicembre 2016, condotto da Liu et al. <sup>17</sup>. Le abitudini alimentari erano classificate in vegano, ovo-latto vegetariano o onnivoro. La CKD era significativamente meno comune nel gruppo vegano rispetto al gruppo onnivoro (14,8% vegan, 20% ovo-latto vegetariano e 16,2% onnivoro,  $p < 0,001$ ). L'analisi di regressione logistica multivariata ha mostrato che le diete vegetariane, incluse le diete vegane e ovo-latto vegetariane, erano possibili fattori protettivi per il mantenimento di una funzione renale adeguata [odds ratio = 0,87 (0,77-0,99),  $p = 0,041$ ; 0,84 (0,78-0,90),  $p < 0,001$ ] (Tab. III).

Come si evince dagli studi appena trattati, non ci sono dubbi sul beneficio che apporti un adeguato apporto di frutta e verdura nella dieta quotidiana, anche se risulta altrettanto chiaro che escludere tassativamente l'assunzione di altri tipi di proteine porti a effetti alla lunga dannosi sull'organismo stesso, non solo sulla funzione renale.

Pertanto, una dieta equilibrata, e, nello specifico, la dieta mediterranea, sembra essere la migliore opzione in termini di dieta nei pazienti affetti da CKD.

### Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non aver alcun conflitto di interesse.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Mirmiran P, Yuzbashian E, Asghari G, et al. *Dietary fibre intake in relation to the risk of incident chronic kidney disease*. Br J Nutr 2018;119:479-85.
- 2 Quintaliani A, Amerio ML, Bertoli E, et al. *Position paper: il trattamento dietetico nutrizionale nell'insufficienza renale cronica*. ADI 2011;3:51-60.
- 3 Gambaro G, Yabarek T, Grazianni MS, et al. *Prevalence of CKD in northeastern Italy: results of the INCIPE study and comparison with NHANES*. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5:1946-53.
- 4 Wesson DE, Nathan T, Rose T, et al. *Dietary protein induces endothelin-mediated kidney injury through enhanced intrinsic acid production*. Kidney Int 2007;71:210-7.
- 5 Wesson DE, Simoni J. *Increased tissue acid mediates a progressive decline in the glomerular filtration rate of animals with reduced nephron mass*. Kidney Int 2009;75:929-35.
- 6 Jhee JH, Kee YK, Park JT, et al. *A diet rich in vegetables and fruit and incident CKD: a community-based prospective cohort study*. Am J Kidney Dis 2019 Apr 27. pii: S0272-6386(19)30662-6.
- 7 Goraya N, Simoni J, Jo C, et al. *Dietary acid reduction with fruits and vegetables or bicarbonate attenuates kidney injury in patients with a moderately reduced glomerular filtration rate due to hypertensive nephropathy*. Kidney Int 2012;81:86-93.
- 8 Khanna A, Simoni J, Hacker C, et al. *Increased endothelin activity mediates augmented distal nephron acidification induced by dietary protein*. J Am Soc Nephrol 2004;15:2266-75.
- 9 Phisitkul S, Khanna A, Simoni J, et al. *Amelioration of metabolic acidosis in patients with low GFR reduced kidney endothelin production and kidney injury, and better preserved GFR*. Kidney Int 2010;77:617-23.
- 10 Wesson DE, Simoni J, Broglio K, et al. *Acid retention accompanies reduced GFR in humans and increases plasma levels of endothelin and aldosterone*. Am J Physiol Renal Physiol 2011;300:F830-7.
- 11 Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH. *Pathophysiology of chronic tubulo-interstitial disease in rats. Interactions of dietary acid load, ammonia, and complement component C3*. J Clin Invest 1985;76:667-75.
- 12 Kim S, Lee J, Heo NJ, et al. *Alkali therapy attenuates the progression of kidney injury via Na/H exchanger inhibition in 5/6 nephrectomized rats*. J Korean Med Sci 2014;29:691-8.
- 13 Sharma S, McFann K, Chonchol M, et al. *Association between dietary sodium and potassium intake with chronic kidney disease in US adults: a cross-sectional study*. Am J Nephrol 2013;37:526-33.
- 14 Whelton PK, He J, Cutler JA, et al. *Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials*. JAMA 1997;277:1624-32.
- 15 Kim H, Caulfield LE, Garcia-Larsen V, et al. *Plant-Based Diets and Incident CKD and Kidney Function*. Clin J Am Soc Nephrol 2019;14:682-91.
- 16 Fioretto P, Bruseghin M, Berto I, et al. *Renal protection in diabetes: Role of glycemic control*. J Am Soc Nephrol 2006;17(4 Suppl 2):S86-9.
- 17 Liu HW, Tsai WH, Liu JS4, et al. *Association of Vegetarian Diet with Chronic Kidney Disease*. Nutrients 2019;11:279.

## DA RICORDARE

<b>La CKD è considerata il killer silenzioso per la scarsità di sintomi che presenta al suo esordio</b>
<b>La dieta incide in misura importante sulla progressione della CKD</b>
<b>Diminuire l'apporto di alimenti produttori di acidi endogeni ha effetto protettivo sulla funzionalità renale</b>
<b>Il consumo di frutta e verdura implementa l'apporto basico alla dieta</b>
<b>Frutta e verdura garantiscono anche un giusto contributo di fibre utili al microbioma intestinale</b>
<b>Il controllo glicemico è associato a minor rischio di microalbuminuria e proteinuria</b>
<b>La dieta mediterranea è attualmente la miglior scelta nutrizionale attuabile</b>

## SEZIONE DI AUTOVALUTAZIONE

### 1 Quali sono i criteri di diagnosi di MRC?

- a. Filtrato e albuminuria
- b. Ematuria
- c. Filtrato
- d. Albuminuria

### 2 Che effetti ha la dieta vegetariana sulla bicarbonatemia?

- a. Riduce il carico di eNEAP
- b. Aumenta il carico di eNEAP
- c. Nessun effetto
- d. Aumenta l'endotelina<sup>1</sup>

### 3 Quali sono le principali fonti di acidi dietetici?

- a. Proteine animali
- b. Proteine vegetali
- c. Cappuccino
- d. Uovo

### Che effetti avversi può potenzialmente avere la dieta vegetariana in pazienti con CKD?

- a. Iperpotassiemia
- b. Osteoporosi
- c. Ipercalcemia
- d. Peggioramento della funzionalità renale

**How to cite this article:** Pipicelli AMV, Ferraro M. *Dieta vegetariana e funzione renale. Nuove evidenze, approcci nutrizionali e progressione malattia renale cronica.* Attualità in Dietetica e Nutrizione Clinica 2019;11:69-75.

*This is an open access Journal distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.*

# Vitamina D: non solo vitamina

ROBERTA ZUPO<sup>1</sup>, GIOVANNI DE PERGOLA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Biologa Nutrizionista; <sup>2</sup> Professore associato in Medicina Interna, Responsabile dell'Ambulatorio di Nutrizione Clinica presso l'U.O.C. di Oncologia Medica, Policlinico di Bari

La discordanza di opinioni a riguardo dei *cut-off* che definiscono la condizione di ipovitaminosi D quale stato carenziale patologico ha comportato la mancanza di un linguaggio univoco nel *management* clinico e un notevole incremento del numero di prescrizioni, gravando in modo considerevole sulla spesa sanitaria nazionale. A tale proposito, a seguito di una attenta revisione dei dati di letteratura e delle acquisizioni nell'ambito della pratica clinica, gli esperti del settore hanno definito alcuni punti fermi in merito ai percorsi diagnostici e terapeutici da adottare. L'AME (Associazione Medici Endocrinologi) ha fissato a 30 ng/mL (75 nmol/L) il *cut-off* per le categorie a rischio, ossia i soggetti poco esposti alla luce solare (in modo particolare gli anziani), quelli con diagnosi di patologie delle ossa (osteoporosi, osteomalacia, osteopenia) o affetti da insufficienza renale o epatica e gli individui in accesso ponderale <sup>1</sup>. Tra questi, il rischio è maggiore per chi si sottopone a interventi di chirurgia bariatrica, considerata un fattore determinante nell'instaurarsi di stati microcarenziali da malassorbimento, se non gestita adeguatamente. Sono a rischio anche i soggetti con diagnosi positiva per iperparatiroidismo, fibrosi cistica, patologie granulomatose e oncologiche. Tuttavia, è opportuno ricordare che alcune terapie farmacologiche possono interferire con il metabolismo della vitamina D (farmaci antiepilettici, glucocorticoidi, antimicotici, etc). Per tutte le categorie elencate, in associazione al monitoraggio dei livelli di 25(OH)D sierici, risulta utile dosare simultaneamente i livelli di PTH, criterio integrativo e predittivo della salute ossea.

Fatta eccezione per queste categorie, il *cut-off* si sposta a 20 ng/mL (50 nmol/L) per la popolazione adulta sana. Livelli sierici inferiori definiscono una

condizione di deficit e sono indicativi di terapia orale integrativa, in modo particolare se coesistono debolezza muscolare, atassia, iperparatiroidismo secondario, aumentato rischio di fratture, osteopenia e osteoporosi.

Svariate condizioni fisiologiche possono interferire sulla riduzione dei livelli sierici di 25(OH)D. Variazioni stagionali, razziali (colore della pelle), geografiche (latitudine) e di genere sono state osservate nella popolazione adulta.

L'eccesso ponderale e l'obesità viscerale sono entrambi fattori patologici correlati a una riduzione dei livelli sierici di vitamina D. La natura liposolubile di questa molecola la rende facilmente incline a essere sequestrata dal tessuto adiposo viscerale e, di conseguenza, sottratta al circolo ematico. Infatti, è dimostrato che la percentuale di massa grassa di un soggetto obeso apparentemente sano, stimata mediante valutazione di tipo bioelettrico (bioimpedenziometria), si associa negativamente ai livelli sierici di 25(OH)D, indipendentemente da altri fattori (età, sesso, insulinemia, pressione arteriosa, distribuzione del tessuto adiposo) <sup>2</sup>. Con un meccanismo del tutto analogo, ma inverso, il calo ponderale permette uno spontaneo incremento dei livelli di 25(OH)D, senza supplementazione della vitamina. Inoltre, bisogna considerare che i soggetti con obesità addominale e con un BMI (*Body Mass Index*) in eccesso sono più facilmente affetti da complicanze metaboliche quali iperinsulinemia, insulino-resistenza, steatosi epatica non alcolica (NAFLD) e infiammazione sistemica di basso grado, che favoriscono la ipovitaminosi. In aggiunta al meccanismo di sequestro a livello adipocitario, uno dei meccanismi maggiormente avvalorati per giustificare lo stato carenziale è la scarsa efficienza di un fegato steatosico nel convertire la

## PAROLE CHIAVE

malattia celiaca, esosoma, fattori di rischio

## CORRISPONDENZA

Roberta Zupo

zuporoberta@gmail.com

forma nativa e inattiva (colecalfiferolo o vitamina D<sub>3</sub>) a calcifediolo (25-OH-colecalfiferolo). È stato anche descritto un effetto diretto della vitamina D sulla secrezione di insulina e sulla sensibilità tissutale, poiché sia le cellule beta-insulari che quelle muscolari esprimono i recettori per la vitamina D<sup>3</sup>. A conferma, gli studi effettuati con supplementazione orale di vitamina D, hanno riscontrato un aumento sia del rilascio di insulina sia del trasporto di glucosio insulino-mediato come effetto della terapia integrativa<sup>4</sup>. Inoltre, è stato dimostrato che la vitamina D aumenta direttamente l'espressione dei recettori per l'insulina, come dimostrano alcuni esperimenti in vitro<sup>5</sup>.

Numerosi studi osservazionali, oggetto d'indagine di una recente metanalisi, hanno riscontrato una correlazione positiva tra BMI e carenza di vitamina D anche per i soggetti affetti da diabete tipo 2, enfatizzando una maggiore significatività rispetto alla popolazione sana<sup>6</sup>.

Per quanto attiene all'aspetto metabolico, livelli di vitamina D più elevati possono modificare la sintesi di alcuni ormoni coinvolti nei meccanismi fisiopatologici dell'obesità. Correggendo i livelli di 25(OH)D sierici si verifica un aumento della sintesi di adiponectina, molecola ad azione insulino-sensibilizzante, e una riduzione dei livelli di leptina, ormone anoressizzante che agisce a livello ipotalamico provocando una riduzione della sensazione di fame. Entrambi i meccanismi favoriscono un migliore controllo del peso corporeo<sup>7</sup>.

Indubbiamente, la variazione dei più comuni *biomarkers* metabolici (insulinemia, colesterolemia, PCR, etc) è l'aspetto maggiormente monitorato nella gestione dell'obesità. Tuttavia, la crescita esponenziale dei casi di ipovitaminosi D, parallelamente al diffondersi dell'obesità come malattia pandemica, ci porta a considerare i livelli sierici di questa vitamina uno dei fattori predittivi per il rischio di sviluppare le complicanze cardio-metaboliche correlate all'eccesso ponderale. In termini quantitativi, l'aumento del peso corporeo è il risultato di un mancato equilibrio tra il dispendio energetico e l'introito calorico giornaliero che, alla luce di una valutazione di tipo bioimpedenziometrico, equivale a una distribuzione compartimentale che eccede in massa grassa. Il dispendio energetico totale (*Total Daily Energy Expenditure*, TDEE) giornaliero dipende per il 70% dal metabolismo basale a riposo (o RMR, *Resting Metabolic Rate*), ovvero dal dispendio calorico legato alle funzioni fisiologiche essenziali (dormire, respirare, ecc.). Per questo motivo, la velocità con cui il nostro organismo consuma calorie, indipendentemente dal contributo dell'attività fisica, è direttamente correlata

all'aumento del metabolismo basale, che sarà tanto più accelerato quanto più è sviluppata la componente muscolare. Un RMR elevato è protettivo sul rischio di incremento ponderale. In definitiva, un soggetto obeso è costantemente in surplus calorico, ha un eccesso di massa grassa, e ha un RMR insufficiente a pareggiare le entrate. I livelli di vitamina D risultano direttamente correlati al metabolismo basale (RMR), e questo ci lascia ipotizzare che questa vitamina abbia anche un ruolo nel regolare il metabolismo energetico. A oggi, gli studi umani non sono ben chiari in merito all'effetto termogenico ma ipotizzano che la vitamina possa modulare la produzione di ATP a livello mitocondriale<sup>8</sup>.

Alla luce di queste evidenze, le società scientifiche raccomandano una gestione terapeutica che preveda una correzione degli stati carenziali più severi e un dosaggio che sia calibrato sulla base della condizione fisiopatologica di partenza, ossia che tenga conto di svariati fattori fisiopatologici (età, entità del deficit, gravidanza, funzionalità epatica, ecc.). È opportuno enfatizzare che alcune di queste condizioni possono richiedere la necessità di integrare la vitamina D in una forma molecolare che sia più facilmente assorbibile. Ad esempio, la compromissione epatica implica che la scelta ricada sul calcifediolo piuttosto che sul calciferolo, al fine di bypassare il difetto di attività della 25-idrossilasi epatica. La stessa formulazione è consigliata anche nei casi di alterazioni congenite della 25-idrossilasi epatica, di obesità e di malassorbimento di colecalfiferolo. Quando si sospetta un ridotto assorbimento, oppure nel caso in cui questo sia la conseguenza di una condizione accertata (IBD, chirurgia bariatrica, ecc.), è opportuno considerare l'alternativa delle soluzioni iniettabili.

Le società scientifiche stimano che il target terapeutico sia ottenuto a circa 3 mesi di supplementazione orale per un soggetto adulto che non presenti difetti di assorbimento. 100 UI/die è il dosaggio raccomandato per incrementare di 0,7-1,0 ng/mL i livelli di 25(OH)D sierici. Nella pratica clinica, la carenza di vitamina D è corretta rapidamente con la somministrazione orale di 50.000 UI/settimana oppure di 5.000/die per un periodo di circa 8 settimane. Il limite massimo per evitare il sovradosaggio è di 4.000 UI/die. La formulazione combinata con il calcio è da considerare per i soggetti che hanno un ridotto apporto alimentare di calcio, quelli con osteoporosi, e quelli in trattamento con farmaci attivi sul metabolismo osseo.

### Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non aver alcun conflitto di interesse.

## DA RICORDARE

La terapia integrativa per correggere la ipovitaminosi D tiene conto di valori *cut-off* che variano a seconda della categoria di appartenenza: 30 ng/mL è il limite stabilito per le categorie a rischio e 20 ng/mL per la popolazione adulta sana

L'obesità è una condizione patologica che comporta sequestro di vitamina D da parte del tessuto adiposo viscerale. Il calo ponderale si associa a un aumento spontaneo dei livelli sierici di vitamina D

Le evidenze scientifiche più recenti descrivono un coinvolgimento della vitamina D nel modulare i meccanismi fisiopatologici alla base dell'aumento ponderale. Livelli di vitamina D più elevati si associano a un aumento del dispendio energetico a riposo (RMR), quindi un migliore controllo del peso

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Guastamacchia E, Triggiani V, Agli-aloro A, et al. *Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and Italian Chapter of the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Position Statement: clinical management of vitamin D deficiency in adults*. *Nutrients* 2018;10. pii: E546.
- 2 De Pergola G, Martino T, Zupo R, et al. *25-Hydroxyvitamin D levels are negatively and independently associated with fat mass in a cohort of healthy overweight and obese subjects*. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2019 Jan 21. doi: 10.2174/1871530319666190122094039.
- 3 De Pergola G, Nitti A, Bartolomeo N, et al. *Possible role of hyperinsulinemia and insulin resistance in lower vitamin D levels in overweight and obese patients*. *Biomed Res Int* 2013;2013:921348.
- 4 Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, et al. *The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients*. *Int J Clin Pract* 2003;57:258-61.
- 5 Maestro B, Campión J, Dávila N, et al. *Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells*. *Endocrine J* 2000;47:383-91.
- 6 Rafiq S, Jeppesen PB. *Body Mass Index, vitamin D, and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. *Nutrients* 2018;10(9). pii: E1182. doi: 10.3390/nu10091182.
- 7 Abbas MA. *Physiological functions of Vitamin D in adipose tissue*. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017;165:369-81.
- 8 Calton EK, Pathak K, Soares MJ, et al. *Vitamin D status and insulin sensitivity are novel predictors of resting metabolic rate: a cross-sectional analysis in Australian adults*. *Eur J Nutr* 2016;55:2075-80.

## SEZIONE DI AUTOVALUTAZIONE

### 1 Quale delle seguenti condizioni patologiche si associa più frequentemente a ipovitaminosi D?

- a. Celiachia
- b. Steatosi epatica
- c. Gastrite
- d. Nefrolitiasi

### 2 Qual è la forma metabolicamente attiva della vitamina D?

- a. Colecalciferolo
- b. Ergocalciferolo
- c. Calcifediolo
- d. Calcitriolo

### 3 Fattori coinvolti nella riduzione dei livelli di vitamina D in un adulto con obesità:

- a. Insulino-resistenza
- b. Adiposità viscerale
- c. Infiammazione
- d. Tutte le precedenti

### 4 Un deficit dell'assorbimento di calcio si associa a:

- a. BMI elevato
- b. PTH elevato
- c. NAFLD
- d. Nessuna delle precedenti

**How to cite this article:** Zupo R, De Pergola G. *Vitamina D: non solo vitamina*. *Attualità in Dietetica e Nutrizione Clinica* 2019;11:76-79.

*This is an open access Journal distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.*

# Ruolo della fibra alimentare nel controllo glicemico in pazienti con diabete mellito tipo 2

MARIA COCCO<sup>1</sup>, PATRIZIA ROBERTO<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Biologa, Nutrizionista, Policlinico di Foggia; <sup>2</sup> Coordinatrice Infermeristica

## Introduzione

Numerosi studi hanno dimostrato che in soggetti sani la risposta glicemica e insulinemica dopo un carico orale di carboidrati è modificata dall'aggiunta di 12 g di diversi tipi di fibra alimentare, al pasto prova di 50 g di glucosio, determinando un miglioramento della tolleranza glucidica e una riduzione della secrezione insulinica con notevole regolazione anche della fame e della sazietà<sup>1</sup>. In tutti i casi, in particolare con le fibre a più alta viscosità, caratteristica tipica delle fibre solubili (pectine, gomme, FOS, inulina ecc.), si evidenzia un importante e significativo appiattimento delle curve di tolleranza glucidica e delle risposte insuliniche. In pazienti diabetici insulino dipendenti si è osservata una significativa riduzione del 30% dei picchi di glucosio dopo la somministrazione di 26 g di guar e di pectina, mentre in soggetti diabetici non insulino-dipendenti la riduzione della risposta glucidica è stata del 60%, con una corrispondente caduta di insulina variabile dal 42 al 60%. La riduzione sia di insulina che di glucosio è risultata dose dipendente dopo somministrazione di fibra e, in particolare, non si è registrata dopo la somministrazione di 9 e di 18 g, confermandosi invece dopo la somministrazione di 26 g di fibra. È stato ipotizzato che queste risposte acute possono essere spiegate dalla viscosità delle fibre utilizzate. Esistono peraltro evidenze che guar e pectine rallentano l'assorbimento di glucosio proporzionalmente al loro grado di viscosità, vale a dire che tanto più alta è la loro viscosità tanto maggiore è il rallentamento dell'assorbimento di zucchero. In particolare, Miranda e Horwitz in soggetti diabetici hanno osservato una significativa riduzione dei livelli plasmatici di glucosio con una supplementazione

dietetica di fibre insolubili somministrate ad alti dosaggi. Risultati ancora più interessanti sono stati ottenuti da Anderson et al. con una dieta contenente il 70% di CHO (carboidrati) e 65% g/die di fibra, con la quale si otteneva un significativo miglioramento del controllo glicemico di entità tale che in molti pazienti in trattamento, sia con ipoglicemizzanti orali sia con insulina (30 UI/die), poteva essere ridotta o addirittura sospesa. Importante è sottolineare che le fibre contenute nei vari tipi di alimenti agiscono solo quando sono intatte e che qualsiasi processo che ne modifichi le caratteristiche può compromettere gli effetti fisiologici sull'assorbimento intestinale dei CHO. Ad esempio: una mela consumata intera, una frullata (con fibre alterate allo stato fisico) e il solo succo di mela (quindi virtualmente senza fibre), determinano risposte glicemiche e insulinemiche differenti. Il decremento glicemico è tanto maggiore quanto maggiore è la manipolazione. Il meccanismo atto a spiegare l'azione ipoglicemizzante delle fibre è differente a seconda delle proprietà chimico-fisiche delle fibre. Per le fibre solubili la proprietà più importante è quella di formare a livello gastrointestinale delle soluzioni viscosose che rendono più difficile la diffusione delle sostanze nutritive dal lume alla mucosa intestinale, con conseguente rallentato assorbimento dei carboidrati. Questa funzione che possiamo chiamare modulante o effetto ripetuto o effetto resina, di fatto impedisce l'innalzarsi brusco della curva glicemica post-prandiale e attenua eventuali severe ipoglicemie lontano dai pasti, contribuendo a mantenere sufficienti livelli di energia che permettono il protrarsi dello stato di benessere dell'individuo. Prove sperimentali, inoltre, supportano la tesi che la gamma degli effetti fisiologici delle fibre alimentari solubili sia un effetto sistemico

## PAROLE CHIAVE

*fibra solubile, viscosità, fermentabilità, amido resistente, decremento glicemico*

## CORRISPONDENZA

**Maria Cocco**

*mariaaltomare.cocco@virgilio.it*

Tabella I. Contenuto di fibra in alcuni alimenti ( g/100 g di parte edibile).

Alimento	Totale	Insolubile	Solubile	Alimento	Totale	Insolubile	Solubile
Ceci	9,60	9,06	0,54	Castagne crude	8,37	8,01	0,36
Fagioli	6,59	5,78	0,81	Castagne arrostate	9,09	8,33	0,76
Fave	7,30	6,75	0,55	Castagne bollite	5,92	5,31	0,61
Lenticchie	7,33	7,15	0,18	Cotogne crude	5,92	4,51	1,41
Broccoli	3,11	2,54	0,57	Farina di segale	14,27	10,69	3,58
Carciofi	7,85	3,17	4,68	Fiocchi di avena	8,29	4,99	3,30
Cavoletti di Bruxelles	5,04	4,30	0,74	Pane integrale	6,51	5,36	1,15
Melanzane	3,50	2,31	1,19	Pasta	2,61	1,60	1,01
Spinaci	2,06	1,64	0,42	Pasta integrale	6,40	5,02	1,3
Cicoria	3,6			Farina di frumento tipo 00	2,42	0,95	1,47

Fonte: Tabelle di composizione degli alimenti, Istituto Nazionale della Nutrizione.

mediato dagli stessi SCFA (acidi grassi a corta catena). Una volta raggiunto il fegato e gli altri tessuti periferici, i prodotti di tale fermentazione operata dalla microflora intestinale possono influenzare il metabolismo dei carboidrati e quello dei grassi, moderando la glicemia post-prandiale, riducendo la concentrazione degli acidi grassi liberi e perfino quella del colesterolo. Per le fibre insolubili non è ancora chiarita la modalità con la quale potrebbero agire sul metabolismo del glucosio. Verosimilmente la loro proprietà di aumentare la velocità di transito intestinale ridurrebbe i tempi di permanenza del cibo nelle sedi idonee all'assorbimento e, conseguentemente, la stessa utilizzazione dei nutrienti<sup>2</sup>. Le fibre solubili (gomme, mucillagini, pectine) le troviamo nelle mele, crusca d'orzo, di avena e di riso, legumi, vari frutti, verdure. I cosiddetti SCFA, rappresentano i principali tra gli anioni organici del contenuto del colon. Acetato, propionato e butirato rappresentano più dell'85% degli SCFA che, prodotti anche dalla fermentazione dei FOS (inulina presente nella cicoria, nei carciofi, aglio, porri ecc.) vengono rapidamente metabolizzati dalle cellule dell'epitelio intestinale e che possono quindi ricavare anche una discreta quantità di energia (Tab. I).

## Fibre e incretine

Confrontando le risposte post-prandiali del GLP-1 dopo pasti arricchiti con diversi tipi di fibre, Juntunen et al. hanno osservato che l'aggiunta di fibre solubili e fermentabili (beta-glucano) era in grado di aumentare significativamente il picco massimo dell' incretina rispetto al pasto di controllo, mentre le fibre insolubili (segale) innalzavano scarsamente i livelli di GLP-1<sup>3</sup>.

Al contrario, Frost et al. non hanno rilevato alcuna sostanziale variazione delle concentrazioni post-prandiali di GLP-1 quando al pasto venivano aggiunte fibre solubili (*psyllium*). Da notare, tuttavia, che in questo studio la quantità di fibra aggiunta al pasto era piuttosto modesta e probabilmente non sufficiente a stimolare adeguatamente il GLP-1. Ancora più scarse sono le informazioni relative all'impatto del consumo di fibre per periodi più prolungati. In soggetti con reflusso gastroesofageo l'assunzione per 7 giorni di una dieta arricchita di oligofruttani si associava a un significativo aumento dei livelli post-prandiali di GLP-1, a supporto delle osservazioni in acuto della capacità delle fibre solubili di stimolare il sistema delle incretine<sup>4</sup>. Un effetto stimolante la secrezione di GLP-1 è stato dimostrato per altri prebiotici (lattulosio, lattilolo, inulina) in studi condotti su animali. Il meccanismo attraverso il quale fibre e prebiotici stimolano la liberazione delle incretine sembra risiedere nell'aumentata produzione intestinale degli SCFA (il propionato, l'acetato e il butirato). È importante qui ricordare che sulle cellule L sono stati identificati sia i recettori per gli SCFA sia quelli per gli oligofruttani e che tali recettori sono associati al sistema delle *G-proteins*<sup>5</sup>. Non si può escludere, infine, che dalla fermentazione batterica delle fibre originino sostanze non ancora identificate in grado di inibire l'attività dell'enzima DPP-IV, deputato alla degradazione del GLP-1. L'effetto delle fibre alimentari sui livelli di GIP è stato molto poco esplorato. Alcuni studi degli anni '70 hanno dimostrato che l'aggiunta al pasto di fibre solubili (guar) ridurrebbe la risposta post-prandiale di GIP in soggetti sani, mentre le fibre insolubili potenzierebbero la secrezione precoce dell'ormone (Tab. II).

**Tabella II.** Effetto dei diversi tipi di fibra sulla secrezione di incretine (da Nosso et al., 2009, mod.)<sup>12</sup>.

	<b>GLP-1</b>	<b>GIP</b>
Fibre solubili fermentabili	↑↑↑	↓ ?
Fibre solubili non fermentabili	←→	↑ ?
Oligofruzzani	↑↑↑	?

## L'amido resistente

Una parte dell'amido contenuto negli alimenti sfugge alla digestione da parte delle amilasi e transita indigerito nell'intestino tenue<sup>6</sup>. La resistenza dell'amido non è dovuta alla struttura chimica, ma alla struttura fisica del polimero e alla sua organizzazione in granuli. Negli alimenti crudi i granuli, insolubili in acqua, resistono alla digestione: ad esempio, più del 50% dell'amido di una banana non matura cruda, resiste alla digestione da parte delle amilasi, mentre viene completamente digerita previa cottura. La cottura rompe la struttura fisico-chimica dei granuli e provoca l'idratazione del polimero (gelatinizzazione), esponendolo all'azione idrolitica delle amilasi. Il raffreddamento favorisce il ripristino della struttura ordinata e la disidratazione del polimero (cristallizzazione). L'amilosio forma strutture elicoidali, compatte che occupano la parte centrale del granulo<sup>7</sup>. Amidi ricchi in amilosio gelatinizzano con più difficoltà e ricristallizzano più facilmente, rispetto agli amidi contenenti quantità molto più alte di amilopectina. Anche l'associazione con altri polisaccaridi non digeribili (fibra) aumenta la resistenza dell'amido alla digestione, ostacolando la disgregazione dei granuli e l'idratazione del polimero<sup>8</sup>. Granuli di amido resistente possono accumularsi in alimenti disidratati o in cibi conservati a lungo a basse temperature dopo cottura.

## Materiali e metodi

Duecento pazienti diabetici di età compresa tra i 45/57 anni, di cui 100 donne e 100 uomini, sono stati divisi in

due gruppi: il gruppo di intervento e quello di controllo, che comprendevano rispettivamente (50 donne e 50 uomini) trattati per 6 mesi con una dieta contenente 70% di CHO e 65 g/die di fibra alimentare solubile, ottenevano un significativo controllo glicemico di entità tale che in molti pazienti in trattamento sia con ipoglicemizzanti orali sia con insulina (30 UI/die) poteva essere ridotta la dose o addirittura sospesa. Nel gruppo di controllo che seguiva dieta libera non si evidenziava decremento glicemico.

## Risultati

Dopo 6 mesi di dieta programmata, abbiamo evidenziato nel gruppo di intervento un decremento glicemico che non è stato evidenziato nel gruppo di controllo. Nella Tabella sono riportati i valori glicemici nei pazienti che hanno seguito la dieta e in quelli che hanno seguito dieta libera (Tab. III).

## Conclusioni

La fibra è parte integrante della dietoterapia del diabete mellito permettendo una più libera introduzione dei carboidrati<sup>9</sup>. Nelle più avanzate concezioni dietologiche la fibra assume un'importanza rilevante, in quanto oltre a fornire, sotto forma di integrazione dietetica, un valido aiuto alla prevenzione e correzione dei danni da incongruo apporto, permette di modulare e ritardare il tempo di assorbimento del glucosio<sup>10</sup>. Una dieta ben formulata contiene 30/35 g di fibra che deve aumentare proporzionalmente alla diminuzione delle calorie per compensare due effetti sgradevoli della dieta stessa: il senso di fame e la stipsi da diminuzione della massa complessiva<sup>11</sup>. Aumentare la quantità di legumi, verdure, ortaggi nella dieta genera sensazione di sazietà, soprattutto per rallentato svuotamento gastrico. Per essere corretti, oggi non si dovrebbe parlare più di fibre alimentari o dietetiche, ma si dovrebbe utilizzare definizioni chimiche più precise<sup>12</sup>, come ad esempio la locuzione di "carboidrati complessi" per

**Tabella III.** Valori glicemici nei pazienti che hanno seguito la dieta e in quelli che hanno seguito dieta libera.

<b>Sesso/ Età</b>	<b>Gruppo di intervento</b>	<b>Valori glicemici prima della dieta</b>	<b>Valori glicemici dopo 6 mesi di dieta programmata</b>	<b>Gruppo di controllo</b>	<b>Valori glicemici prima della dieta</b>	<b>Valori della glicemia dopo 6 mesi di dieta libera</b>
Uomini 45/ 57 anni	50	130/150 mg/dl	88/100 mg/dl	50	122/150 mg/dl	122/155 mg/dl
Donne 47/55 anni	50	120/150 mg/dl	90/99 mg/dl	50	125/150 mg/dl	130/150 mg/dl

indicare un gruppo di sostanze che comprende non solo la cellulosa, la lignina e le gomme alimentari ecc., ma include anche una frazione dell'amido contenuto nella dieta (10%) che, non essendo attaccabile dagli enzimi pancreatici, si comporta allo stesso modo della fibra. I legumi sono una buona fonte di amidi resistenti.

Diete ad alto contenuto in fibra sono anche diete ad alto contenuto in amido e così molte teorie relative alle fibre sono ugualmente estensibili all'amido o ai carboidrati complessi *tout-court*.

#### Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non aver alcun conflitto di interesse.

### DA RICORDARE

<b>L'aggiunta di fibra solubile a un carico orale di glucosio riduce la risposta glicemica e insulinemica</b>
<b>In particolare con le fibre a più alta viscosità, tipica caratteristica delle fibre solubili (pectine, gomme, FOS, inulina ecc.), si evidenzia un importante e significativo appiattimento delle curve di tolleranza glucidica e delle risposte insuliniche</b>
<b>La riduzione sia di insulina che di glucosio è risultata dose dipendente dopo somministrazione di fibra e, in particolare, non si è registrata dopo la somministrazione di 9 e di 18 g, confermandosi invece dopo la somministrazione di 26 g di fibra</b>
<b>Le fibre contenute nei vari tipi di alimenti agiscono solo quando sono intatte e qualsiasi processo che ne modifica le caratteristiche può compromettere gli effetti fisiologici sull'assorbimento intestinale dei CHO</b>
<b>La fibra solubile agisce anche aumentando la produzione del GLP1 che a sua volta potenzia l'effetto biologico dell'insulina</b>

### BIBLIOGRAFIA

- Burcelin R. *The incretins: a link between nutrients and wellbeing*. Br J Nutr 2005;93(Suppl 1):S147-56.
- Baggio LL, Drucker DJ. *Biology of incretins: GLP-1 and GIP*. Gastroenterology 2007;132: 2131-57.
- Holst JJ. *The physiology of glucagon-like peptide 1*. Physiol Rev 2007;87:1409-39.
- Viltsboll T, Krarup T, Sonne J, et al. *Incretin secretion in relation to meal size and body weight in healthy subjects and people with type 1 and type 2 diabetes mellitus*. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:2706-13.
- Viltsboll T, Krarup T, Deacon CF, et al. *Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagons-like peptide 1 in type 2 diabetic patients*. Diabetes 2001;50:609-13.
- Bowen J, Noakes M, Clifton PM. *Appetite regulatory hormone responses to various dietary proteins differ by body mass index status despite similar reductions in ad libitum energy intake*. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:2913-9.
- Cumming JH. *Cancer of the large bowel*. In: Trowell H, Burkitt D, Heaton K, eds. *Dietary fibre, fibre-depleted foods and disease*. London: Academic Press 1985.
- Cherbut C, N. Mekki, C. Dubois, et al. *Digestive and metabolic effects of potato and maize fibres in human subjects*. Br J Nutrition 1997;77:33-46.
- Del Toma E, Lintas C. *La fibra alimentare*. In: Del Toma E, ed. *Dieta e nutrizione clinica*. 2 ed. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore 1995.
- Delmée E, Cani PD, Gual G, et al. *Relation between colonic proglucagon expression and metabolic response to oligofructose in high fat diet-fed mice*. Life Sci 2006;79:1007-13.
- Cani PD, Hoste S, Guiot Y, et al. *Dietary non-digestible carbohydrates promote L-cell differentiation in the proximal colon of rats*. Br J Nutr 2007;98:32-7.
- Nosso G, Cotugno M, Capaldo B. *Nutrienti e sistema delle incretine*. Il Diabete 2009;21(1).
- Biochimica dei non-nutrienti e degli anti-nutrienti*. In: Cozzani I, Dainese E. *Biochimica degli alimenti e della nutrizione*. Piccin Editore 2006.

## SEZIONE DI AUTOVALUTAZIONE

### 1 Dove si trovano le fibre solubili?

- a. Carne
- b. Pesce
- c. Latte
- d. Amido-resistenti

### 2 Vegetali più ricchi di fibre solubili:

- a. carciofi
- b. pane integrale
- c. castagne
- d. avena

### 3 La resistenza dell'amido a quale caratteristica è dovuta:

- a. struttura fisica
- b. struttura chimica
- c. grado di cottura
- d. quantità di amido ingerito

### 4 Cosa rappresenta l'effetto insulinico?

- a. L'incremento della secrezione insulinica del 60%
- b. L'incremento di enzimi digestivi
- c. L'aumento della colesterolemia
- d. Il rallentato assorbimento dei nutrienti

**How to cite this article:** Cocco M, Roberto P. *Ruolo della fibra alimentare nel controllo glicemico in pazienti con diabete mellito tipo 2*. *Attualità in Dietetica e Nutrizione Clinica* 2019;11:80-84.

*This is an open access Journal distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.*

# Liquirizia DOP di Calabria: i benefici di un aroma intenso

ROMANA ALOISI<sup>1</sup>, MARIA CAPELLUPO<sup>2</sup>, FEDERICA RAGONA<sup>3</sup>, VALERIA GENTILE<sup>3</sup>,  
OSCAR LODARI<sup>3</sup>, CLAUDIA PAONE<sup>3</sup>, ANNA CERCHIARO<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Presidente ADI Calabria; <sup>2</sup> Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio", Catanzaro; <sup>3</sup> Corso di Laurea in Dietistica, Università degli studi "Magna Graecia" Catanzaro

## Premessa

La liquirizia ("Glycyrrhiza Glabra") è una pianta erbacea appartenente alla famiglia delle leguminose e tra le varie specie, la più apprezzata è la Liquirizia di Calabria DOP, prodotta in gran parte del territorio calabrese a un'altitudine inferiore a 650 m s.l.m.

La liquirizia di Calabria, per il suo legame con il territorio, per il clima e per la peculiarità della sua composizione chimico-fisica vanta il marchio DOP, che rende la liquirizia calabrese unica per l'inconfondibile aroma e per il gusto caratteristico.

La liquirizia viene proposta ai consumatori in diverse tipologie che si differenziano tra di loro per le caratteristiche aromatiche e cromatiche (radice fresca, radice essiccata ed estratto di radice).

Il principio attivo che contraddistingue la liquirizia da tutte le altre piante erbacee è la presenza di glicirizina (glicoside saponinico tri-terpenoide) che conferisce alla liquirizia un aroma unico.

La liquirizia di Calabria DOP contiene un quantitativo di glicirizina nettamente inferiore rispetto alle altre qualità di liquirizia presenti nel mondo ed è, inoltre, caratterizzata da una ridotta quantità di zuccheri contenuti<sup>1</sup>. Gli studi sono concordi che un eccessivo intake di glicirizina può determinare importanti effetti negativi nell'organismo, come ad esempio: alterazioni del metabolismo dei carboidrati, ritenzione idrica e ipertensione. Pertanto è consigliabile non superare il dosaggio di 0,5 g/die<sup>2</sup>.

Componenti caratteristici presenti nella liquirizia di Calabria DOP:

- il *licochalcone* (fenolo naturale/flavonoide) al quale sono riconosciute importanti attività antibatteriche e antivirali. Questo composto dimostra una rilevante attività antitumorale verso varie cellule maligne dell'organismo umano e potrebbe essere considerato un importante agente chemio-preventivo. È emerso che la somministrazione di Licochalcone A per via intraperitoneale o per via orale per 3-6 giorni, è in grado di proteggere i topi dall'infezione letale di *Plasmodium yoelii*. Questi risultati sono la prova che Licochalcone ha anche una potente attività antimalarica<sup>3,4</sup>;
- la *liquiritigenina* (fitoestrogeno) che rappresenta un fattore protettivo per alcune malattie neurodegenerative come il morbo di Parkinson e il morbo di Alzheimer<sup>5</sup>;
- l'*isoliquiritigenina* (composto chimico fenolico) che presenta notevoli proprietà anti-tumorali. Numerosi studi hanno dimostrato il suo effetto anti-crescita e proliferazione di diverse cellule cancerogene, ad esempio, il cancro alla mammella e al colon<sup>6,7</sup>.

## Studi correlati

Uno studio pubblicato su PubMed, aveva come scopo quello di dimostrare la funzionalità dell'associazione di isoliquiritigenina e liquiritigenina con particolari antibiotici appartenenti alla categoria dei beta-lattamici, in particolare l'amoxicillina (un antibiotico utilizzato come cura contro diversi batteri gram- e gram+ tra cui lo *Staphylococcus aureus*). Lo studio in vitro ha evidenziato che l'associazione

## PAROLE CHIAVE

liquirizia, glicirizina, isoliquiritigenina

## CORRISPONDENZA

Anna Cerchiaro  
acerchiaro@alice.it



ne tra isoliquiritigenina e liquiritigenina con l'amoxicillina è in grado di ridurre la MIC (concentrazione minima inibitoria) rispettivamente di 16 e 8 volte, determinando quindi un aumento dell'efficacia degli antibiotici beta lattamici.

In particolare l'associazione di isoliquiritigenina con amoxicillina è in grado di ridurre la carica batterica a livello sistemico di diversi organi tra cui, reni, fegato e sangue rispetto all'azione della sola amoxicillina.

Ciò ha messo in evidenza l'importante effetto antibatterico della liquiritigenina e dell'isoliquiritigenina in combinazione con gli antibiotici beta lattamici. Il fenomeno è molto importante nella lotta contro l'antibiotico-resistenza, che rappresenta una condizione di importanza rilevante per la sanità pubblica. L'antibiotico-resistenza si associa a un maggior rischio di epidemie, di complicanze e a un aumento della mortalità <sup>8,9</sup>.

Un altro studio randomizzato pubblicato su PubMed ha fatto emergere che in alcuni pazienti con accertata diagnosi di dispepsia funzionale sono stati somministrati 75 mg per due volte/die di GutGard (estratto di *glychirrhiza Glabra*), per un periodo di 30 giorni.

Un mese dopo la somministrazione di questo estratto, la valutazione globale del quadro clinico di questi pazienti è nettamente migliorata. Si può quindi affermare che i principi attivi della liquirizia possono apportare notevoli miglioramenti della secrezione gastrica di muco e dell'attività anti-ulcera <sup>10</sup>.

Uno studio che riguarda la malattia di Parkinson associata a vari sintomi, tra cui quelli gastrointestinali (che generalmente vengono trattati con farmaci deputati al controllo dei sintomi), ha preso in esame alcuni pazienti con un quadro clinico caratterizzato da stipsi e reflusso gastroesofageo, in associazione alla malattia di Parkinson. I pazienti arruolati sono stati trattati con terapia dietetica che includeva aumento di verdure, di fibra (30 g), di proteine, di acqua e una riduzione degli zuccheri semplici. Tali modifiche dietetiche associate al consumo di aceto di mele e liquirizia deglicirrinata, hanno dimostrato un miglioramento sintomatico del reflusso acido <sup>5</sup>.

Recenti studi si sono soffermati sui possibili rischi provocati dalla terapia ormonale per trattare i sintomi della menopausa. Uno studio pubblicato su PubMed ha evidenziato come la liquiritigenina sia in grado di attivare gli elementi regolatori ER (recettore degli estrogeni) e geni bersaglio nativi con ERbeta, non attivando invece quelli con ERalpha.

Inoltre, in un esperimento effettuato sui topi non ha stimolato la genesi tumorale delle cellule di cancro al seno MCF-7. Lo studio ha evidenziato la presenza di

un elevato contenuto di estrogeni altamente selettivi per ERbeta nella liquiritigenina <sup>11</sup>.

Uno studio condotto a Taiwan ha dimostrato come l'isoliquiritigenina (ISL), oltre ad avere effetti antiossidanti, antinfiammatori, abbia anche un importante effetto antitumorale. In questo studio è stato analizzato l'effetto antitumorale dell'ISL soprattutto sul cancro ovarico, utilizzando tessuti tumorali ovarici umani. I risultati mostrano come l'isoliquiritigenina sia in grado di inibire efficacemente la vitalità delle cellule tumorali. L'isoliquiritigenina esercita i suoi effetti antitumorali alterando più bersagli molecolari e regolando le attività apoptotiche e autofagiche. I risultati rinvenuti mettono in luce importanti e nuove informazioni sul legame tra autofagia e apoptosi indotte da ISL, suggerendo come l'ISL sia un perfetto candidato al trattamento del cancro ovarico, denominato come una delle principali cause di morte per tutte le neoplasie ginecologiche nei paesi sviluppati e che, sovente, si presenta nelle donne soprattutto dopo la menopausa <sup>12,13</sup>.

In un recentissimo studio è stato dimostrato come un eccessivo consumo di liquirizia, per un tempo prolungato, possa determinare una condizione di pseudoiperaldosteronismo. Nel momento in cui un paziente presenta ipopotassiemia e debolezza muscolare (non associabili a nessuna condizione clinica), si deve sospettare un sovradosaggio di liquirizia. Infatti, un eccessivo consumo di liquirizia ha azioni simili a quelli dell'aldosterone con segni clinici specifici, tra i quali: l'ipopotassiemia e l'alcalosi metabolica <sup>2</sup>.

## Conclusioni

A conclusione di questo lavoro di ricerca si può ipotizzare che questi composti naturali presenti nella liquirizia di Calabria sono in grado di alleviare alcuni sintomi legati a determinate patologie, oltre ad avere un effetto antinfiammatorio, immunoregolatore, antifibrotico e anti cancro.

La liquirizia rappresenta anche un valido aiuto per la cura della sintomatologia che si presenta in seguito alla menopausa ed è, inoltre, capace di migliorare l'azione di diversi antibiotici appartenenti alla categoria dei beta lattamici.

Le innumerevoli attività benefiche di questa radice, ci inducono a riflettere su quanto le funzioni del nostro organismo siano strettamente correlate all'alimentazione e, di conseguenza, alle scelte alimentari che quotidianamente influiscono sulla nostra vita.

## Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non aver alcun conflitto di interesse.

## DA RICORDARE

<b>Il quantitativo di glicirrizina della liquirizia DOP di Calabria è notevolmente ridotto rispetto alle altre qualità di liquirizia</b>
<b>La liquirizia di Calabria ha effetti benefici su menopausa, infezioni batteriche e virali</b>
<b>La liquirizia di Calabria ha azioni antitumorali e rappresenta un fattore di protezione per le patologie neoplastiche di colon, mammella e ovaie</b>
<b>Un eccessivo consumo di liquirizia può determinare un aumento della pressione arteriosa, ritenzione idrica e alterato metabolismo dei carboidrati</b>

## BIBLIOGRAFIA

- 1 [www.qualigeo.eu/prodotto-qual-igeo/liquirizia-di-calabria-dop](http://www.qualigeo.eu/prodotto-qual-igeo/liquirizia-di-calabria-dop).
- 2 Omar HR, Komarova I, El-Ghoneimi M, et al. *Licorice abuse: time to send a warning message*. Ther Adv Endocrinol Metab 2012;3:125-38.
- 3 Fu Y, Hsieh TC, Guo J, et al. *Licochalcone-A, a novel flavonoid isolated from licorice root (Glycyrrhiza glabra), causes G2 and late-G1 arrests in androgen-independent PC-3 prostate cancer cells*. Biochem Biophys Res Commun 2004;322:263-70.
- 4 Chen M, Theander TG, Christensen SB, et al. *Licochalcone A, a new antimalarial agent, inhibits in vitro growth of the human malaria parasite Plasmodium falciparum and protects mice from P. yoelii infection*. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:1470-5.
- 5 Neiwirth-Petshow EM, Baldwin-Sayre C. *Naturopathic Treatment of Gastrointestinal Dysfunction in the Setting of Parkinson's Disease*. Integr Med (Encinitas) 2018;17:44-50.
- 6 Zhao TT, Gong HB, Zhu HL, et al. *Isoliquiritigenin (ISL) and its formulations: potential antitumor agents*. Curr Med Chem 2018 Nov 11. doi: 10.2174/09298673256661811120 91700.
- 7 Takahashi T, Takasuka N, Iigo M, et al. *Isoliquiritigenin, a flavonoid from licorice, reduces prostaglandin E2 and nitric oxide, causes apoptosis, and suppresses aberrant crypt foci development*. Cancer Sci 2004;95:448-53.
- 8 Gaur R, Gupta VK, Singh P, et al. *Drug Resistance Reversal Potential of Isoliquiritigenin and Liquiritigenin Isolated from Glycyrrhiza glabra Against Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA)*. Phytother Res 2016;30:1708-15.
- 9 Li X, Sun R, Liu R. *Natural products in licorice for the therapy of liver diseases: progress and future opportunities*. Pharmacol Res 2019;144:210-26.
- 10 Raveendra KR, Jayachandra, Srinivasa V, et al. *An Extract of Glycyrrhiza glabra (GutGard) Alleviates Symptoms of Functional Dyspepsia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study*. Evid Based Complement Alternat Med 2012;2012:216970.
- 11 Mersereau JE, Levy N, Staub RE, et al. *Liquiritigenin is a plant-derived highly selective estrogen receptor beta agonist*. Mol Cell Endocrinol 2008;283:49-57.
- 12 Chen HY, Huang TC, Shieh TM, et al. *Isoliquiritigenin induces autophagy and inhibits ovarian cancer cell growth*. Int J Mol Sci 2017;18(10). pii: E2025.
- 13 Kao TC, Wu CH, Yen GC. *Bioactivity and potential health benefits of licorice*. J Agric Food Chem 2014;62:542-53.

## SEZIONE DI AUTOVALUTAZIONE

### 1 La liquirizia DOP di Calabria si differenzia dalle altre per:

- a. il quantitativo inferiore di glicirizina
- b. l'elevato quantitativo di zuccheri presenti
- c. per il sapore poco palatabile
- d. per il colore viola della radice

### 2 Il licochalcone, flavonoide presente nella liquirizia, ha:

- a. un effetto antitumorale, antibatterico e antivirale
- b. un effetto antitrombotico
- c. un effetto anti- influenzale
- d. un effetto anticoagulante

### 3 Riguardo la malattia da reflusso, il consumo di liquirizia deglicirrinata associata a terapia dietetica:

- a. apporta sollievo dai sintomi del reflusso acido
- b. aumenta i sintomi del reflusso acido
- c. diminuisce la pressione arteriosa
- d. aumenta i processi di coagulazione del sangue

### 4 La liquirizia di Calabria DOP ha effetti benefici:

- a. durante la menopausa
- b. durante la gravidanza
- c. in età pediatrica
- d. in presenza di qualsiasi patologia

### 5. Un eccessivo consumo di liquirizia può determinare:

- a. ipertensione arteriosa
- b. iperglicemia
- c. nausea e vomito
- d. diarrea

**How to cite this article:** Aloisi R, Capellupo M, Ragona F, et al. *Liquirizia DOP di Calabria: i benefici di un aroma intenso*. Attualità in Dietetica e Nutrizione Clinica 2019;11:85-88.

*This is an open access Journal distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.*

# Fragilità e aminoacidi: update 2019

GIUSEPPE FATATI

*Presidente Italian Obesity Network*

La dimensione del paziente anziano ha acquisito, negli ultimi dieci-quindici anni, un ruolo preponderante nella panoramica della gestione clinica e socio/economica nazionale delle patologie croniche. Questo perché, come confermano i dati mondiali della *World Health Organization* (WHO) del 2016, l'Italia si colloca tra i primi sei Paesi nel mondo per longevità, con un'aspettativa media di vita pari a circa 83 anni, a fronte di quella mondiale di circa 72 anni.

Quando si parla di paziente anziano è vietato generalizzare: si tratta infatti di una popolazione estremamente eterogenea dal punto di vista clinico, che varia da persone in buona salute e prive di complicanze/comorbidità, da un lato, fino a persone fragili e non autosufficienti dall'altro.

La fragilità è definita come una condizione di aumentata vulnerabilità a modificazioni fisiopatologiche che possono determinare esiti negativi in termini di disabilità e complicanze<sup>1</sup>. Fragilità, obesità e sarcopenia sono condizioni spesso concomitanti.

La presenza di obesità, osteoporosi e sarcopenia viene definita obesità osteosarcopenica (OSO). La prevalenza della sarcopenia, nella popolazione europea, risulta compresa tra il 7,5% (soggetti anziani in comunità) e il 77,6% (pazienti in ambito riabilitativo/di convalescenza). Questa sindrome coinvolge tutto l'organismo e alla base delle entità nosologiche che la compongono vede la comparsa di uno stato infiammatorio cronico. Lo stesso processo di invecchiamento porta alla comparsa di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e all'aumento di citochine pro-infiammatorie<sup>2</sup>.

Di rilevanza centrale nella fisiopatologia della sarcopenia è la perdita di funzionalità mitocondriale; il corretto funzionamento del sistema mitocondriale è affidato a sistemi di "controllo qualità" che prevedono un'equilibrata sinergia tra i processi di mitocondriogenesi (formazione di nuovi organelli funzionalmente attivi) e la mitofagia (demolizione degli organelli danneggiati)<sup>3</sup>.

Uno stato infiammatorio cronico porta a una progressiva riduzione della densità ossea, a una perdita della massa magra con una riduzione della forza muscolare e una diversa distribuzione della massa grassa, che va a insinuarsi tra le fibre muscolari compromettendo l'unità osteomuscolare. Nella pratica clinica, poiché l'infiammazione di basso grado o "inflammaging" è considerata alla base dei processi fisio-patologici della fragilità, i marker biologici dell'infiammazione (PCR, IL6, TNF $\alpha$ ) sono utilizzati per la diagnosi e la valutazione del grado di fragilità. La sarcopenia, inoltre, ha elevata prevalenza nei pazienti con frattura di femore con importanti implicazioni in termini di disabilità e recupero funzionale ed è caratterizzata da una diminuzione della massa muscolare con un concomitante deficit di forza e performance fisica<sup>4</sup>.

Le strategie di intervento possono essere distinte in strategie farmacologiche e strategie non farmacologiche. Tra gli interventi non farmacologici è certo che l'esercizio fisico, sia acuto che cronico, è in grado di aumentare la mitocondriogenesi, migliorando le funzioni mitocondriali non solo nelle cellule muscolari ma anche in molti altri tipi cellulari. Tra i vari tipi di allenamento, l'esercizio di resistenza a bassa intensità è quello che incrementa la capacità aerobica migliorando la funzione. L'aumento della capillarità muscolare consente di soddisfare le maggiori richieste di flusso di ossigeno mitocondriale. Analogamente è stata dimostrata l'efficacia di supplementi dietetici a base di aminoacidi a catena ramificata (BCAA) leucina, isoleucina e valina. L'impiego di miscele di aminoacidi essenziali può essere considerato efficace e sicuro nella prevenzione e nel trattamento della sarcopenia e di conseguenza della fragilità nell'anziano, indipendentemente dalle patologie croniche presenti<sup>5,6</sup>.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha coniato il termine "invecchiamento attivo" per definire il "processo in grado di sviluppare e mantenere le capacità funzionali, fisiche e mentali, che consentono uno stato di benessere

in età avanzata". Per tale motivo se si vuole ottenere il risultato sperato, la sarcopenia va prevenuta anche e soprattutto nei soggetti più giovani. Con questa serie

di articoli desideriamo focalizzare l'attenzione dei lettori su un problema spesso sottovalutato e, colpevolmente, affrontato tardivamente.

## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> Grandone I, Fatati G. *Il Diabete dell'anziano e il rischio di ipoglicemia*. In Fatati G, Amerio ML. *Dietetica e nutrizione*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore 2018, pp. 377-88.
- <sup>2</sup> Rondanelli M, Infantino V, Nichetti M, et al. *L'obesità osteosarcopenica*. In Fatati G, Amerio ML. *Dietetica e nutrizione*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore 2018, pp. 259-266.
- <sup>3</sup> Segala A, Nisoli E, Valerio A. *Aminoacidi essenziali, omeostasi mitocondriale e prevenzione della fragilità nell'anziano*. ADI 2019;11(2).
- <sup>4</sup> Orlandoni P. *Fragilità e sarcopenia: integrazione con aminoacidi essenziali*. ADI 2019;11(2).
- <sup>5</sup> Cisari C, De Sire A, Invernizzi M. *Le condizioni di fragilità in riabilitazione clinica*. ADI 2019;11(2).
- <sup>6</sup> Cupisti A. *Le condizioni di fragilità nella malattia renale cronica e integrazione con aminoacidi essenziali*. ADI 2019;11(2).

**How to cite this article:** Fatati G. *Fragilità e aminoacidi: update 2019*. *Attualità in Dietetica e Nutrizione Clinica* 2019;11:89-90.

*This is an open access Journal distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.*

# Aminoacidi essenziali, omeostasi mitocondriale e prevenzione della fragilità nell'anziano

AGNESE SEGALA<sup>1</sup>, ENZO NISOLI<sup>2</sup>, ALESSANDRA VALERIO<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina Molecolare e Traslazionale, Università degli Studi di Brescia; <sup>2</sup> Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano

## Invecchiamento: una linea sottile tra fisiologia e patologia

In un contesto di progressivo invecchiamento della popolazione, in Italia e nei Paesi occidentali si assiste al costante incremento di condizioni patologiche correlate all'età. Tra queste, per le importanti implicazioni sulla qualità della vita individuale e sull'economia sanitaria, emerge la sindrome di fragilità dell'anziano. Si tratta di una condizione di aumentata vulnerabilità, a evoluzione progressiva, che espone l'individuo a decadimento funzionale e cognitivo, con ridotta indipendenza, aumentata necessità di assistenza e ospedalizzazione, oltre a maggior rischio di morte<sup>1,2</sup>. Particolarmente deleterio nell'evoluzione della sindrome è il declino fisico, che vede il suo substrato biologico nella condizione di sarcopenia<sup>3</sup> con perdita di massa e funzione muscolare<sup>4</sup>. Lo stato nutrizionale influenza in maniera importante lo sviluppo di sarcopenia e fragilità fisica; in particolare, un corretto apporto proteico è essenziale per prevenire o limitare la progressione del deficit muscolare<sup>5</sup>. È stato rilevato che la metà della popolazione anziana nei Paesi sviluppati non si nutre in modo adeguato, e presenta frequentemente uno stato di denutrizione proteica<sup>6</sup>. Di conseguenza, la sarcopenia risulta essere una patologia sempre più diffusa che suscita ampio interesse nel campo della gerontologia e della ricerca di base.

## Ruolo dell'omeostasi mitocondriale nella salute del muscolo e nella sarcopenia dell'anziano

Di rilevanza centrale nella fisiopatologia della sarcopenia è la perdita di funzionalità mitocondriale. I mi-

tocondri sono importanti attori in numerose attività cellulari; in particolare, il loro ruolo nel rifornimento di substrati energetici li rende indispensabili per mantenere l'omeostasi cellulare. Il corretto funzionamento del sistema mitocondriale è affidato a sistemi di "controllo qualità" che prevedono un'equilibrata sinergia tra i processi di mitocondriogenesi (formazione di nuovi organelli funzionalmente attivi) e la mitofagia (demolizione degli organelli danneggiati). Il processo di mitocondriogenesi comprende meccanismi di replicazione del DNA mitocondriale (mtDNA) e di sintesi di proteine mitocondriali, oltre che di dinamica mitocondriale con fenomeni di fusione e fissione degli organelli stessi. Tali fenomeni contribuiscono alla funzionalità dei mitocondri nelle diverse condizioni. Si tratta, dunque, di un processo estremamente complesso, che necessita della cooperazione del genoma nucleare, che codifica per la maggior parte delle proteine mitocondriali, e del genoma mitocondriale, responsabile sia della sintesi del tRNA e rRNA mitocondriale sia delle proteine della catena respiratoria. Numerosi meccanismi di controllo della trascrizione genica sono coinvolti nella regolazione della mitocondriogenesi<sup>7</sup>. Il principale regolatore di questa complessa catena di eventi è il coattivatore trascrizionale *proliferator-activated receptor γ coactivator 1α* (PGC-1α), che a sua volta attiva il *nuclear respiratory factor-1* (NRF1), responsabile dell'espressione di geni nucleari che codificano per elementi della catena respiratoria, di trasportatori mitocondriali e di proteine ribosomiali mitocondriali. Inoltre, NRF-1 regola l'espressione di *transcription factor A* (Tfam), elemento cruciale nel controllo della replicazione del mtDNA.

### PAROLE CHIAVE

integrazione dietetica, aminoacidi, mitocondriogenesi, sarcopenia

### CORRISPONDENZA

Enzo Nisoli

enzo.nisoli@unimi.it



L'attività del fattore trascrizionale PGC-1 $\alpha$  è indotta tramite deacetilazione da parte della sirtuina SIRT1 e tramite fosforilazione a opera di *AMP-activated protein kinase* (AMPK) in risposta a variazioni negli elementi nutritivi o alla deplezione di energia. AMPK funge anche da collegamento tra PGC-1 $\alpha$  e mTORC1 (o *mechanistic target of rapamycin complex 1*), un elemento chiave nella regolazione della sintesi proteica e della crescita cellulare in risposta ai nutrienti. Attraverso l'inibizione di TORC1, AMPK può promuovere la clearance dei mitocondri difettosi stimolando l'autofagia. Il nostro gruppo di ricerca ha dimostrato che i complessi processi di mitocondriogenesi sono modulati dall'ossido nitrico (*nitric oxide*, NO), un mediatore gassoso prodotto dall'enzima ossido nitrico sintetasi endoteliale (eNOS) <sup>8</sup>. Abbiamo, inoltre, messo in luce il ruolo della via di segnale eNOS-NO-SIRT1-PGC-1 $\alpha$  nella regolazione dell'omeostasi mitocondriale in rapporto alla restrizione calorica o a specifici interventi nutrizionali <sup>9,6</sup>. Questi risultati suggeriscono che l'attivazione delle vie di segnale costituite da NO, AMPK, SIRT1 e mTORC1 si inquadra in un complesso circuito di regolazione reciproca, non ancora completamente chiarito.

A questo punto è essenziale richiamare, come accennato in precedenza, le innumerevoli dimostrazioni che la disfunzione mitocondriale, che caratterizza i processi d'invecchiamento, oltre allo squilibrio energetico con ridotta produzione di ATP e aumento del rapporto AMP/ATP, provoca aumento dei radicali liberi o specie reattive dell'ossigeno (ROS) (Fig. 1). Conseguente alla diminuita espressione di PGC-1 $\alpha$  si attiva la via di segnale del fattore nucleare NF- $\kappa$ B coinvolta in ulteriore danno dell'attività mitocondriale <sup>10</sup> e nell'innescio di processi di infiammazione cronica di basso grado caratteristici dell'invecchiamento. Inoltre, l'inibizione di mTORC1 stesso, conseguente alla ridotta espressione di PGC-1 $\alpha$ , si ripercuote negativamente sulla mitocondriogenesi oltre che sulla funzionalità dei mitocondri come suggerito poco sopra. La ridotta attivazione di mTORC1 determina una riduzione della sintesi proteica, oltre che dei lipidi e dei nucleotidi. In condizioni di senescenza cellulare e, più in generale, di invecchiamento (in particolare, nei miociti dei pazienti anziani sarcopenici e fragili) i processi di autofagia, normalmente deputati – come visto – all'eliminazione degli organelli malfunzionanti e produttori di ROS, sono deficitari <sup>11</sup>. L'accumulo di mitocondri danneggiati in tale contesto di compromessa mitofagia promuove il rilascio extracitoplasmatico di molteplici sostanze (N-formil peptidi, cardiolipine) e frammenti di mtDNA, oltre che residui di

organelli danneggiati, che stimolano l'infiammazione. I livelli circolanti di mtDNA aumentano progressivamente con l'età e correlano con la quantità di citochine pro-infiammatorie, come IL-6 e TNF- $\alpha$ , normalmente presenti sia nel plasma che in diversi tessuti metabolicamente attivi, come il muscolo, dei soggetti anziani <sup>10</sup>.

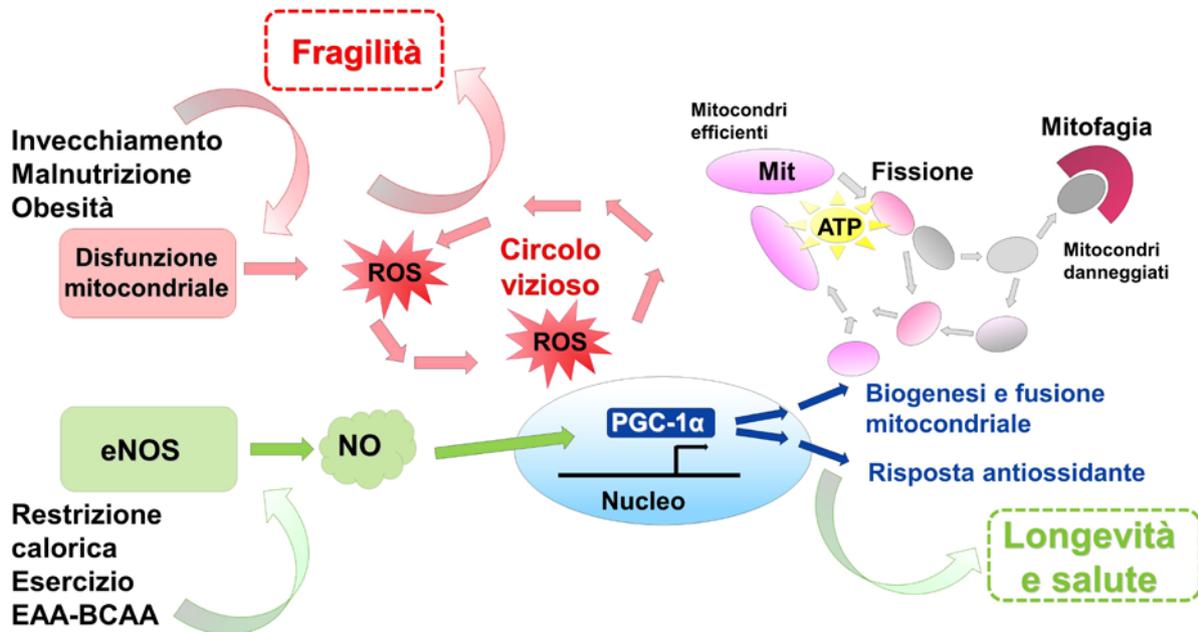
Studi di espressione genica hanno mostrato che il coinvolgimento del deficit mitocondriale nei processi di invecchiamento è tessuto-specifico e particolarmente rilevante nei tessuti fortemente dipendenti dal metabolismo ossidativo, come cervello, cuore e muscolo scheletrico. Avendo natura post-mitotica, i miociti e i neuroni non possono eliminare gli organelli danneggiati nei processi di divisione cellulare; dunque, l'omeostasi di tali cellule dipende unicamente dai sistemi di "controllo qualità" dei mitocondri. Per tale motivo la compromissione del sistema di rinnovamento mitocondriale nel muscolo scheletrico, con conseguente deficit bioenergetico, stress ossidativo e danno al mtDNA, conduce alla perdita delle fibre muscolari e allo sviluppo di sarcopenia e fragilità (Fig. 1).

### Strategie di intervento per la sarcopenia: il ruolo degli aminoacidi

Sulla base dei meccanismi patogenetici descritti, sono molteplici le strategie di intervento proposte, principalmente studiate in modelli animali e si possono classificare essenzialmente in strategie farmacologiche e strategie non farmacologiche. Tra gli approcci farmacologici si può ricordare l'attivazione di SIRT1 con composti denominati STACs (*Sirt1-activating compounds*), che esercitano il loro effetto tramite attivazione allosterica dell'attività deacetilase di SIRT1 <sup>12</sup>. L'aumento di NAD<sup>+</sup> ottenuto tramite la supplementazione di suoi precursori, quale il nicotinamide riboside, sembra una valida alternativa per promuovere la funzione della sirtuina <sup>13</sup>.

Altri interventi di tipo farmacologico sono stati ipotizzati per migliorare la disfunzione mitocondriale legata all'invecchiamento, come l'induzione selettiva del PGC-1 $\alpha$  nei diversi tessuti con ZLN005, l'inibizione dell'enzima GSK-3, che risulta nella promozione della mitocondriogenesi mediata dal PGC-1 $\alpha$ , tramite un composto noto come SB216763, oltre all'aumento dell'espressione di eNOS con composti a basso peso molecolare, come AVE3085, che inducono PGC-1 $\alpha$  e mitocondriogenesi <sup>6</sup>.

Tra gli interventi non farmacologici si è dimostrato che l'esercizio fisico, sia acuto che cronico, è in gra-



**Figura 1.** Effetti antiaging correlati al mantenimento di una equilibrata omeostasi mitocondriale. I processi di invecchiamento, in particolare quando associati a eccesso di introito calorico e inattività fisica e/o malnutrizione proteica, sono alla base della produzione di ROS e di fenomeni infiammatori che favoriscono le malattie croniche e l'insorgenza di sindrome di fragilità. Restrizione calorica, esercizio fisico e supplementazione dietetica con formule bilanciate di EAA-BCAA aumentano l'espressione e la funzione dell'enzima eNOS e la produzione di ossido nitrico (NO). La via di segnale coordinata da eNOS-NO-PGC1 $\alpha$  favorisce il rinnovamento mitocondriale, con una efficiente produzione di energia sotto forma di ATP, e attiva la risposta endogena antiossidante. Questo processo adattativo promuove la sopravvivenza cellulare e prolunga la vita in condizioni di buona salute.

do di aumentare la mitocondriogenesi, migliorando le funzioni mitocondriali non solo nelle cellule muscolari ma anche in molti altri tipi cellulari <sup>14</sup>. Analogamente, la restrizione calorica ha effetti positivi sul mantenimento e il ripristino delle funzioni mitocondriali e delle difese anti-ROS in molteplici tessuti, sia nell'animale da esperimento che nell'uomo <sup>6,9</sup>. Tuttavia, un regime di restrizione calorica protratto nel tempo richiede uno sforzo difficilmente sostenibile, oltre a essere controindicato nei soggetti anziani. Più recentemente si è, quindi, proposto un approccio di tipo sostitutivo con soluzioni dietetiche mima-digiuno, che sembra in grado di riscuotere una maggiore adesione da parte dei pazienti <sup>15</sup>.

In questo contesto si inserisce l'uso di supplementazione dietetica con peculiari miscele aminoacidiche. È interessante, a questo proposito, ricordare che a partire dai lieviti fino ai topi è stata dimostrata l'efficacia di supplementi dietetici a base di amino-

acidi a catena ramificata (BCAA) leucina, isoleucina e valina. I BCAA sono aminoacidi essenziali (EAA), che svolgono un ruolo fondamentale nella sintesi delle proteine, degli steroli, dei corpi chetonici e del glucosio. Essi costituiscono il 21% delle proteine corporee totali e il 35% degli EAA delle proteine muscolari. Inoltre, i BCAA liberi che rappresentano una piccola frazione dei BCAA totali, prevalentemente accumulati nei muscoli scheletrici, agiscono da regolatori metabolici e non solo come i componenti delle proteine. I BCAA assunti con la dieta vengono assorbiti a livello del digiuno prossimale e la maggior parte di essi raggiunge intatta la circolazione sistemica. Circa il 95-99% dei BCAA escreti viene riassorbito a livello renale. A differenza di quanto accade per gli altri aminoacidi, per i BCAA la maggior parte del catabolismo non avviene a livello epatico bensì a livello del muscolo scheletrico, del cervello e del tessuto adiposo bianco, e può produrre diversi prodotti finali,

come l'aceti-CoA, alcuni intermedi del ciclo di Krebs, metaboliti come il  $\beta$ -idrossi- $\beta$ -metilbutirrato e corpi chetonici. In particolare, la leucina è un aminoacido chetogenico, mentre la valina è un aminoacido gluconeogenico, mentre l'isoleucina è un aminoacido sia glucogenico che chetogenico. Poiché i muscoli non sono tessuti gluconeogenici, il 3-idrossi-butirrato (intermedio metabolico della valina) è in grado di migrare a livello epatico e renale dove può essere utilizzato come substrato per la produzione di glucosio. I BCAA possono essere utilizzati dal nostro organismo in senso sia catabolico sia anabolico. Infatti, in condizioni di digiuno, glucagone, adrenalina, noradrenalina, cortisolo e ormone della crescita aumentano l'utilizzo cellulare dei BCAA in senso catabolico, ovvero promuovendone l'ossidazione per produrre ATP. Al contrario, alti livelli di BCAA circolanti promuovono la sintesi proteica e la crescita cellulare<sup>16</sup>. Tra i meccanismi coinvolti negli effetti conseguenti all'assunzione di BCAA gioca certamente un ruolo importante il sistema di segnale mTORC1. In questo senso, sembra di particolare rilievo la nostra osservazione che la supplementazione con una specifica miscela di aminoacidi essenziali, arricchita in BCAA (*BCAA-enriched mixture*, BCAAem), è in grado di stimolare l'attività di mTORC1, promuovendo l'espressione di eNOS e la produzione di NO, oltre che l'espressione di PGC-1 $\alpha$  e l'attivazione di SIRT1 e favorendo la mitocondriogenesi in cellule muscolari (cardiache e scheletriche) e nel muscolo di topi di età avanzata<sup>17</sup>. Abbiamo dimostrato che il silenziamento genico di eNOS riduce la capacità della miscela di attivare mTORC1 in vitro e che la supplementazione dietetica con BCAAem non è in grado di attivare mTORC1 nei eNOS knockout. Questo suggerisce, dunque, la presenza di un meccanismo di feedback positivo tra eNOS e mTORC1 alla base degli effetti della miscela BCAAem. Di particolare interesse l'osservazione che la miscela è in grado di ridurre nei tessuti muscolari la quantità di ROS accumulati con l'età, attraverso l'aumentata espressione delle proteine coinvolte nel sistema di difesa dai radicali liberi, come SOD1, SOD2, catalasi e GPx1<sup>17</sup>. Ne consegue che la supplementazione con EAA-BCAA mima i meccanismi operati da CR ed esercizio, esercitando un analogo effetto anti-aging (Fig. 1).

Le azioni benefiche dei BCAA e, più in generale, degli EAA si esplicano su un ampio spettro di tessuti e sistemi, migliorando le funzioni immunitarie<sup>11</sup>, l'omeostasi del glucosio e la sensibilità all'insulina<sup>11</sup>, le funzioni cardiaca e renale nei pazienti diabetici, il processo di guarigione dalle ferite, le funzioni cognitive<sup>6</sup>.

In particolare, a livello muscolare i BCAA consentono il mantenimento della dimensione delle fibre con miglioramento dell'atrofia muscolare, determinando un generale effetto positivo sulle prestazioni fisiche in termini di resistenza e coordinazione<sup>6</sup>. Con l'avanzare dell'età si ha una variazione della composizione corporea, con aumento della massa grassa totale e diminuzione a volte molto marcata della massa muscolare e ossea. Come visto, la perdita di massa muscolare, con compromissione nella quantità e qualità delle proteine contrattili, contribuisce a disabilità e fragilità, perdita delle attività e competenze funzionali quotidiane e aumento del rischio di caduta e frattura<sup>18</sup>. La muscolatura degli anziani, soprattutto sarcopenici, presenta una condizione di sbilanciamento tra sintesi e catabolismo proteico che sfocia in uno stato di resistenza anabolica<sup>19</sup>. La capacità di sintesi proteica (misurata in g/kg peso corporeo/giorno) diminuisce drasticamente con l'età, passando da 17,4 nei neonati a 6,9 nei bambini a 3 negli adulti, fino a raggiungere un valore pari a 1,9 negli anziani<sup>16</sup>. Analogamente con l'età aumenta anche il catabolismo proteico<sup>18</sup>. In condizioni fisiologiche, la quantità di proteine consumate normalmente dai soggetti giovani (20-25 g, composti da 8-9 g di EAA con 2,5-3,5 g di leucina) è sufficiente a stimolare in modo massimale la sintesi proteica nei muscoli. Al contrario, nei soggetti anziani, in cui per diverse ragioni l'assunzione giornaliera di proteine è normalmente deficitaria (difficoltà di digestione e assorbimento della carne, difettosa masticazione, ridotto assorbimento intestinale e cospicue modificazioni del microbioma intestinale) e soprattutto negli anziani sarcopenici e fragili, le proteine introdotte con la dieta non sono in grado di stimolare in maniera massimale la sintesi proteica muscolare, portando a una progressiva atrofia muscolare. Due possibili meccanismi che contribuiscono alla resistenza anabolica del muscolo di soggetti anziani sono rappresentati da un graduale declino nell'attività fisica e dalla condizione di infiammazione sistemica di basso grado<sup>20</sup>. La supplementazione nutrizionale cronica con specifiche miscele di EAA promuove un'inversione di questi processi degenerativi, determinando un passaggio dai processi catabolici ai processi anabolici a livello muscolare. Ciò comporta un generale aumento della massa magra accompagnato dal miglioramento della funzionalità muscolare e da un aumento dell'insulino-sensibilità in soggetti anziani sarcopenici<sup>18</sup>. Combinazioni bilanciate e specificamente studiate di EAA-BCAA, in particolare, agiscono favorevolmente sulla massa muscolare in condizioni di immobilità o di invecchia-

mento, tramite la stimolazione della sintesi proteica e la riduzione della proteolisi, ma anche e più specificamente tramite l'induzione della mitocondriogenesi con aumento della funzionalità mitocondriale, della produzione di energia sotto forma di ATP, di enzimi anti-ROS. Nell'insieme queste azioni sono alla base della marcata riduzione del danno ossidativo e dei processi infiammatori muscolari e sistemici.

Assai rilevante sarà definire dosi e tempi di somministrazione di EAA-BCAA nelle diverse condizioni cliniche. Nell'uomo la richiesta di BCAA si attesta tra il 10,3% e il 22% degli aminoacidi totali assunti con la dieta, al fine di consentire il mantenimento della proteostasi. A oggi la dose giornaliera raccomandata di BCAA equivale a 19 mg/kg peso corporeo di isoleucina, 42 mg/kg peso corporeo di leucina e di 24 mg/kg peso corporeo di valina. Nonostante ciò, va detto che comunque non si riscontrano effetti collaterali con un'assunzione di BCAA fino a dosi di 9,75 g/giorno<sup>16</sup>. Gli studi clinici suggeriscono che i soggetti sarcopenici assumono un apporto giornaliero di 1-1,2 g/kg di peso corporeo di proteine e svolgono una regolare attività di resistenza per il mantenimento della massa e forza muscolare. In particolare, i soggetti anziani dovrebbero assumere proteine ricche in leucina in dosi pari a 0,4 g/kg di peso corporeo per pasto<sup>19</sup>. La supplementazione di questi pazienti con miscele aminoacidiche specifiche facilita, dunque, il raggiungimento dei valori consigliati e promuove l'attivazione delle vie di segnale che aumentano la funzionalità mitocondriale e la produzione di energia cellulare. In questo senso gli aminoacidi sono dei veri e propri modulatori metabolici che migliorano la salute delle cellule invecchiate.

## Invecchiamento: un processo ancora da definire

Lo studio dell'invecchiamento affascina l'uomo da sempre e numerosi gruppi di ricerca hanno deciso di investire in questo campo la loro attività, con l'obiettivo non solo di svelare i complessi meccanismi coinvolti, ma anche di scoprire nuovi possibili approcci terapeutici mirati al mantenimento e al miglioramento del declino fisico e cognitivo. Tuttavia, molti sono gli aspetti irrisolti: 1) come si possono conciliare longevità e salute; 2) quali sono gli approcci che consentono il mantenimento delle funzioni cognitive e fisiche durante il corso della vita; 3) quali sono i mediatori dell'omeostasi energetica sistemica; 4) quali sono le differenze di sesso dei meccanismi implicati nella regolazione della bioenergetica cellulare e nella capacità metabolica dei mitocondri<sup>21</sup> e, quindi, quali differenze di trattamento tra uomo e donna. Al di là di queste questioni che restano aperte, la supplementazione dietetica con gli aminoacidi si è dimostrata, oltre che assai ben tollerata e sicura, particolarmente efficace nel promuovere il metabolismo mitocondriale e la regolazione dell'espressione genica non solo a livello muscolare, promuovendo miglioramenti nei processi infiammatori e immunitari di recupero di funzione lesa e di riparazione delle ferite.

### Ringraziamenti

Questo lavoro è stato supportato da Fondazione Cariplo, grant n. 2016-1006.

### Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da Fondazione Cariplo.

## BIBLIOGRAFIA

- Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. *Frailty in older people*. Lancet 2013;381:752-62.
- Cesari M, Calvani R, Marzetti E. *Frailty in older persons*. Clin Geriatr Med 2017;33:293-303.
- Landi F, Calvani R, Cesari M, et al. *Sarcopenia as the biological substrate of physical frailty*. Clin Geriatr Med 2015;31:367-74.
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. *Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis*. Age Ageing 2019;48:16-31.
- Cruz-Jentoft AJ, Kiesswetter E, Drey M, et al. *Nutrition, frailty, and sarcopenia*. Aging Clin Exp Res 2017;29:43-8.
- Valerio A, D'Antona G, Nisoli E. *Branched-chain amino acids, mitochondrial biogenesis, and health-span: an evolutionary perspective*. Aging (Albany NY) 2011;3:464-78.
- Scarpulla RC, Vega RB, Kelly DP. *Transcriptional integration of mitochondrial biogenesis Regulation of mitochondrial biogenesis*. Trends Endocrinol Metab 2012;23:459-66.
- Nisoli E, Clementi E, Paolucci C, et al. *Mitochondrial biogenesis in mammals: the role of endogenous nitric oxide*. Science 2003;299:896-9.
- Nisoli E, Tonello C, Cozzi V, et al. *Calorie restriction promotes mitochondrial biogenesis by inducing the expression of eNOS*. Science 2005;310:314-7.
- Picca A, Calvani R, Bossola M, et al. *Update on mitochondria and muscle aging: all wrong roads lead to sarcopenia*. Biol Chem 2018;399:421-36.
- Bifari F, Ruocco C, Decimo I, et al. *Amino acid supplements and metabolic health: a potential interplay between intestinal microbiota and systems control*. Genes Nutr 2017;12:27.
- Schultz MB, Rinaldi C, Lu Y, et al. *Molecular and cellular characterization of SIRT1 allosteric activators*. In: *Protein acetylation*. New York: Humana 2019, pp. 133-49.
- Cantó C, Houtkooper RH, Pirinen E, et al. *The NAD<sup>+</sup> precursor nicotinamide riboside enhances oxidative metabolism and protects against*

- high-fat diet induced obesity*. Cell Metab 2012;15:838-47.
- <sup>14</sup> Nisoli E, Valerio A. *Healthspan and longevity in mammals: a family game for cellular organelles?* Curr Pharm Des 2014;20:5663-70.
- <sup>15</sup> Mattson MP, Longo VD, Harvie M. *Impact of intermittent fasting on health and disease processes* HHS Public Access. Ageing Res Rev 2017;39:46-58.
- <sup>16</sup> Bifari F, Nisoli E. *Branched-chain amino acids differently modulate catabolic and anabolic states in mammals: a pharmacological point of view*. Br J Pharmacol 2017;174:1366-77.
- <sup>17</sup> D'Antona G, Ragni M, Cardile A, et al. *Branched-chain amino acid supplementation promotes survival and supports cardiac and skeletal muscle mitochondrial biogenesis in middle-aged mice*. Cell Metab 2010;12:362-72.
- <sup>18</sup> Solerte SB, Gazzaruso C, Bonacasa R, et al. *Nutritional supplements with oral amino acid mixtures increases whole-body lean mass and insulin sensitivity in elderly subjects with sarcopenia*. Am J Cardiol 2008;101:S69-S77.
- <sup>19</sup> Shad BJ, Thompson JL, Breen L. *Does the muscle protein synthetic response to exercise and amino acid-based nutrition diminish with advancing age? A systematic review*. Am J Physiol Endocrinol Metab 2016;311:803-17.
- <sup>20</sup> Cholewa JM, Dardevet D, Lima-Soares F, et al. *Dietary proteins and amino acids in the control of the muscle mass during immobilization and aging: role of the MPS response*. Amino Acids 2017;49:811-20.
- <sup>21</sup> Ventura-Clapier R, Moulin M, Piquereau J, et al. *Mitochondria: a central target for sex differences in pathologies*. Clin Sci 2017;131:803-22.

**How to cite this article:** Segala A, Nisoli E, Valerio A. *Aminoacidi essenziali, omeostasi mitocondriale e prevenzione della fragilità nell'anziano*. Attualità in Dietetica e Nutrizione Clinica 2019;11:91-96.

*This is an open access Journal distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.*

# Le condizioni di fragilità in riabilitazione clinica

## Integrazione della supplementazione con aminoacidi essenziali con il trattamento riabilitativo in pazienti con esiti di frattura di femore da osteoporosi

CARLO CISARI<sup>1,2</sup>, ALESSANDRO DE SIRE<sup>2</sup>, MARCO INVERNIZZI<sup>2</sup>

<sup>1</sup> SC Medicina Fisica e Riabilitativa, AOU Maggiore della Carità, Novara; <sup>2</sup> Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, Novara

Quelle di femore da fragilità sono le fratture che richiedono più frequentemente un ricovero ospedaliero <sup>1</sup>, con un alto rischio di mortalità (sino al 33% a 1 anno) <sup>2</sup> e significative limitazioni funzionali e dell'indipendenza nelle attività di vita quotidiana <sup>3</sup>.

La sarcopenia ha elevata prevalenza nei pazienti con frattura di femore con importanti implicazioni in termini di disabilità e recupero funzionale <sup>5</sup> ed è caratterizzata da una diminuzione della massa muscolare con un concomitante deficit di forza e performance fisica <sup>4</sup>.

Anche la malnutrizione in generale è riconosciuta come prevalente (40-80%) nei pazienti ospedalizzati per frattura di femore, risultando un elemento fortemente predittivo di esiti funzionali negativi <sup>6</sup>.

L'esercizio fisico è cruciale nella riabilitazione dei pazienti fratturati di femore così come una supplementazione adeguata con micronutrienti, in particolare gli aminoacidi, che sembra avere un ruolo chiave sul metabolismo muscolare e sulla performance in soggetti anziani <sup>7</sup>.

È stato recentemente dimostrato che l'esercizio fisico associato a un'integrazione con proteine e/o creatina <sup>8</sup> o con aminoacidi essenziali, proteine del siero del latte e vitamina D <sup>9</sup> può indurre miglioramenti significativi in termini di forza e performance muscolare in pazienti anziani sarcopenici. Al contrario di una precedente meta-analisi in cui si affermava, invece, che l'abbinamento dell'integrazione proteica a esercizi di rinforzo muscolare e di resistenza sembrava non aumentare massa e forza muscolare nell'anziano <sup>10</sup>.

Pertanto, per concretizzare gli studi in ambito riabilitativo in questi pazienti, il nostro gruppo di studio

ha deciso di condurre un *pilot randomized controlled study* <sup>11</sup> con l'obiettivo di valutare l'impatto sulla performance fisica e funzionale in pazienti con frattura di femore da fragilità di un protocollo riabilitativo di 2 mesi abbinato sempre a una consulenza dietetica, con o senza l'integrazione di aminoacidi essenziali.

Sono stati reclutati pazienti con frattura osteoporotica di femore, sottoposti a protesi d'anca, di entrambi i sessi, di età superiore ai 65 anni, afferenti all'Ambulatorio Osteoporosi della S.C. Medicina Fisica e Riabilitativa dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria "Maggiore della Carità" di Novara. I pazienti sono stati arruolati un mese dopo l'intervento chirurgico in modo da consentire la stabilizzazione del quadro clinico ed evitare effetti confondenti a ciò riportabili. Tutti i pazienti sono stati assegnati in modo casuale a uno dei due bracci di trattamento (gruppo A e gruppo B) utilizzando uno schema di randomizzazione generato da un software con un'allocazione 1:1, senza blocchi.

I pazienti del gruppo A sono stati trattati per 2 mesi con una supplementazione di aminoacidi essenziali (Aminotrofic<sup>®</sup>, Errekappa Euroterapici, Milano, Italia) 2 bustine da 4 g al giorno (1.250 mg di L-leucina, 650 mg di L-lisina, 625 mg di L-iso-leucina, 625 mg di L-valina, 350 mg di L-treonina, 150 mg di L-cistina, 150 mg di L-istidina, 100 mg di L-fenilalanina, 50 mg di L-metionina, 30 mg di L-tirosina, 20 mg di L-triptofano, 0,15 mg di vitamina B6 e 0,15 mg di vitamina B1). Al basale (T0), i pazienti del gruppo A hanno ricevuto un contenitore con 14 bustine di Aminotrofic<sup>®</sup> che rappresentano una settimana intera di trat-

### PAROLE CHIAVE

aminoacidi essenziali, frattura di femore da osteoporosi

### CORRISPONDENZA

Carlo Cisari

cisari50@gmail.com



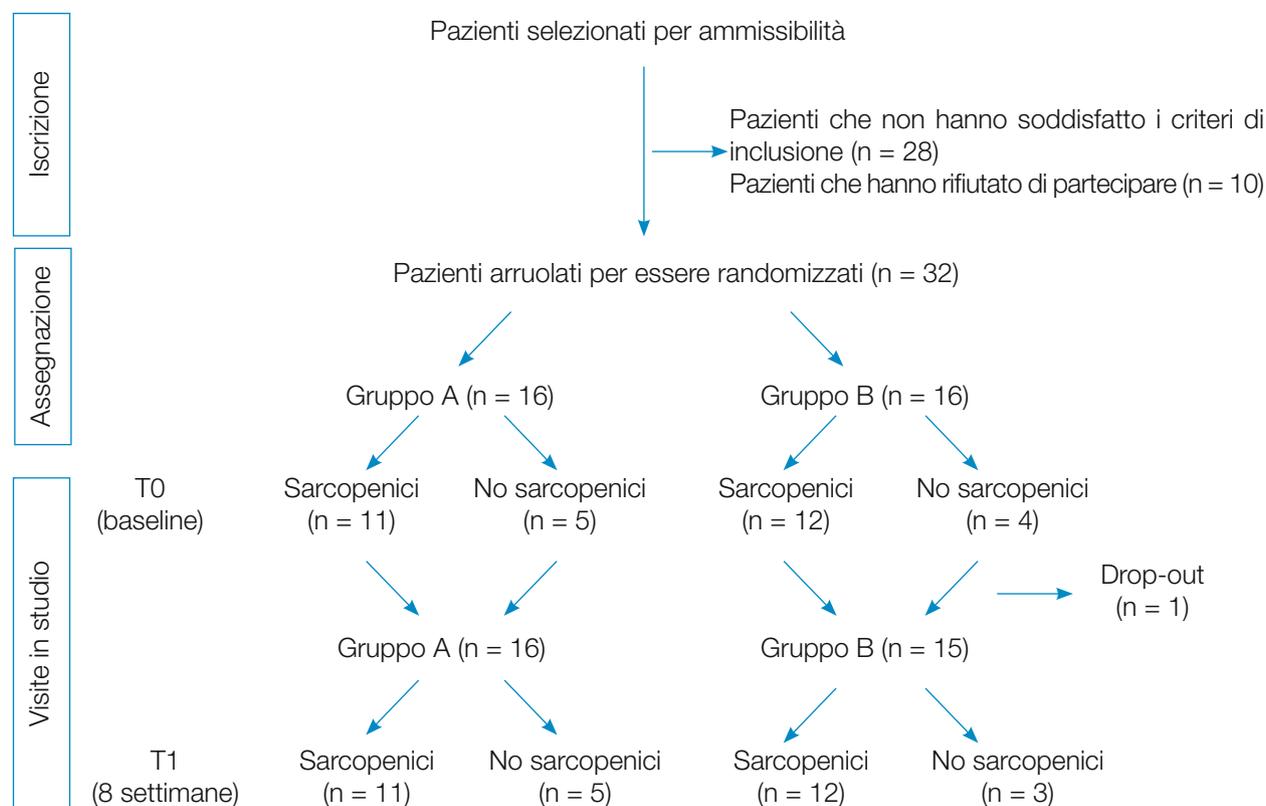


Figura 1. Flow-chart dello studio.

tamento. Ogni settimana, durante l'intero periodo di studio, i pazienti del gruppo A hanno restituito il contenitore e sono stati riforniti con un altro completo. La *compliance* alla supplementazione aminoacidica è stata valutata anche attraverso il numero di bustine restituite ogni settimana. I pazienti del gruppo A non hanno assunto altro integratore alimentare. Inoltre, i pazienti del gruppo A hanno eseguito un concomitante programma riabilitativo di esercizi, consistente in 5 sedute da 40 minuti ciascuna alla settimana per due settimane con la supervisione di un fisioterapista esperto e hanno ricevuto un *counseling* dietetico previa valutazione specialistica.

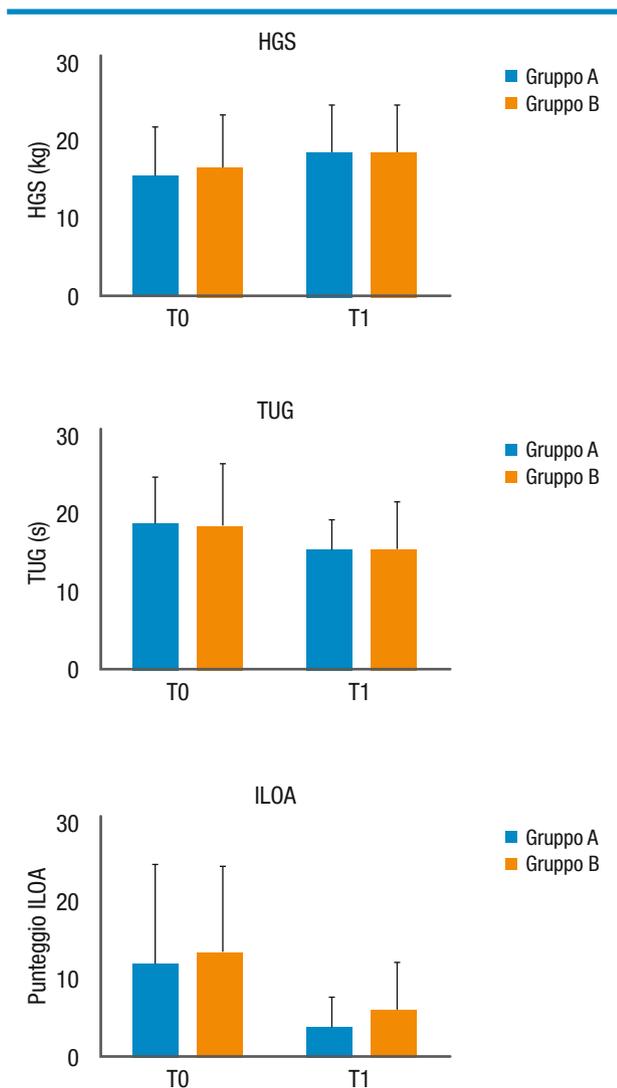
I pazienti del gruppo B, invece, hanno eseguito lo stesso programma riabilitativo di esercizio fisico del gruppo A e hanno ricevuto solo il *counseling* dietetico, senza la supplementazione di aminoacidi essenziali.

Il protocollo riabilitativo, eseguito da entrambi i gruppi, era strutturato in serie di esercizi con obiettivi diversi: condizionamento cardio-respiratorio, agilità, forza e resistenza neuro-muscolare. Ciò in base alle indicazioni della letteratura per soggetti in condizioni

croniche clinicamente significative o con limitazioni funzionali<sup>12</sup>. La prima fase di ogni sessione consisteva in 15 minuti di allenamento aerobico; la seconda in 10 minuti di rafforzamento e stretching degli arti superiori e inferiori, in piedi seduti o sdraiati (in base alle singole capacità) e la quarta fase in 10 minuti di esercizi per la stabilità e l'equilibrio. Ogni sessione era programmata su 35-40 minuti ed è stata eseguita con la supervisione di un fisioterapista esperto. Dopo queste prime due settimane di programma riabilitativo di esercizio fisico, tutti i partecipanti hanno eseguito un protocollo di esercizi domiciliari fino alla fine del periodo di studio, dopo 2 mesi (T1).

Il diagramma di flusso dello studio è ripreso nella Figura 1.

Al baseline (T0), abbiamo valutato le caratteristiche demografiche e antropometriche, la valutazione cognitiva, utilizzando il *Short Portable Mental Status Questionnaire* (SPMSQ), le comorbidity, utilizzando la *Cumulative Illness Rating Scale* (CIRS) e lo *Skeletal Muscle Mass Index* (SMI), espresso come rapporto tra *Skeletal Muscle Mass* (SM) e altezza.



HGS: *handgrip strength test*; TUG: *Timed Up and Go*; ILOA: *Iowa Level of Assistance Scale*.

**Figura 2.** Differenze negli outcome primari dopo l'intervento (T1-T0) in entrambi i gruppi.

Questo indice è stato ottenuto, secondo l'equazione di Janssen<sup>13</sup>, attraverso l'analisi di bioimpedenziometria (*Bioelectrical Impedance Analysis*, BIA), ottenuta con macchinario BIA 101 *Anniversary Sport Edition-ASE-Akern Srl*, Firenze, Italia.

Abbiamo valutato come outcome primari dello studio: la forza muscolare appendicolare, misurata con *Hand Grip Strength Test* (HGS), (dinamometro Jamar Sammons Preston Rolyan, Bolingbrook, IL),

considerando il valore massimo (in chilogrammi) di tre misurazioni consecutive dell'arto dominante superiore (con una pausa di 1 minuto dopo ogni misurazione); performance fisica e stabilità usando il *Timed Up and Go test* (TUG); il livello di necessità di assistenza nelle ADL, misurato dalla *Iowa Level of Assistance Scale* (ILOA).

Gli outcome secondari erano: valutazione nutrizionale, con quantificazione dell'apporto calorico giornaliero e dell'assunzione giornaliera di proteine, studio della qualità della vita correlata alla salute (*Health-Related Quality of Life*, HRQoL), utilizzando la forma breve composta di 12-item: *Short Form Health Survey* (SF-12), con le sue due componenti: *Physical* (PCS) and *Mental Health Composite Scores* (MCS). Tutte le misure di outcome sono state valutate al baseline (T0) e dopo due mesi di trattamento (T1).

I pazienti di entrambi i gruppi erano poi stati divisi in pazienti sarcopenici e non sarcopenici, secondo i criteri di Janssen<sup>14</sup>, riportati dall'*European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP)<sup>4</sup>. Pertanto, abbiamo considerato come sarcopenici uomini con un SMI  $\leq 8,51$  kg/m<sup>2</sup> e donne con un SMI  $\leq 5,75$  kg/m<sup>2</sup><sup>14</sup>. L'analisi dei dati è stata eseguita confrontando tra loro l'intero gruppo A e B e i pazienti sarcopenici e non sarcopenici di entrambi i gruppi, come illustrato dalla flow-chart nella Figura 1.

Dei 32 pazienti con frattura dell'anca valutati (età media  $79,0 \pm 7,8$  anni), 16 (età media  $80,33 \pm 6,72$  anni) sono stati assegnati nel gruppo A e 16 (età media  $77,65 \pm 8,40$  anni) nel gruppo B.

Non abbiamo riscontrato differenze statistiche tra i gruppi in termini di età, indice di massa corporea (BMI), sesso, stato mentale, comorbidità, ASMMI e prevalenza di pazienti sarcopenici.

La prevalenza dei pazienti sarcopenici era del 68,8% nel gruppo A e del 75,0% nel gruppo B e la prevalenza di sarcopenia nel campione intero era del 71,9%. Un paziente non sarcopenico assegnato al gruppo B si è ritirato tra le due valutazioni.

Secondo i criteri EWGSOP<sup>4</sup>, è stata riscontrata una prevalenza del 71,9% della sarcopenia nell'intera coorte di questo studio. Questa prevalenza è più alta rispetto alle segnalazioni in letteratura, e in particolare uno studio recente ha riportato una prevalenza del 58% in una coorte di pazienti con frattura dell'anca<sup>5</sup>. Tuttavia mancano ancora dati attendibili sul reale impatto della sarcopenia in soggetti affetti da questa condizione, quindi sono necessarie ulteriori evidenze da parte di studi prospettici più ampi.

## Risultati e discussione

Tutti i pazienti in entrambi i gruppi hanno mostrato miglioramenti statisticamente significativi in tutte le misure di outcome primario (HGS, TUG, ILOA) tra T0 e T1 ( $p < 0,017$ ) (Fig. 2 per ulteriori dettagli).

Invece non si sono evidenziate differenze statisticamente significative paragonando i due gruppi nella loro globalità.

Molto interessante si è dimostrato il paragone tra il sottogruppo di pazienti sarcopenici supplementati e quello di pazienti non supplementati.

I pazienti sarcopenici nel gruppo A ( $n = 11$ ) hanno mostrato miglioramenti statisticamente significativi rispetto a quelli del gruppo B in tutti gli esiti primari (HGS, TUG, ILOA) a T1 ( $p < 0,017$ ) (Fig. 3).

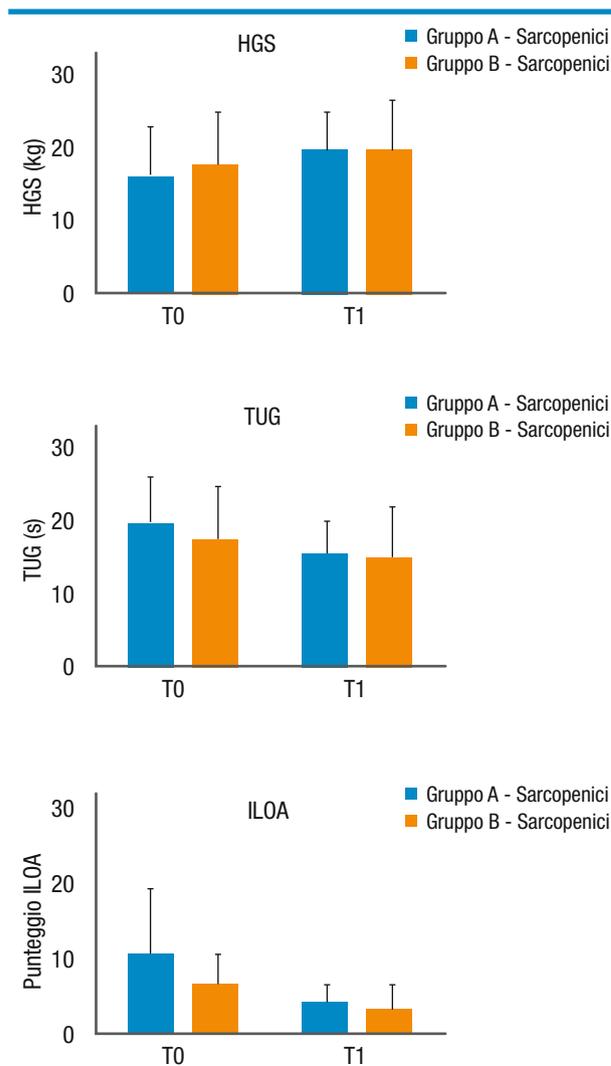
Nei pazienti non sarcopenici non abbiamo riscontrato differenze tra i gruppi in tutti gli outcome primari.

In questo studio abbiamo quindi rilevato:

- che un approccio riabilitativo e nutrizionale multidisciplinare di due mesi a partire da un mese dopo la frattura di femore da fragilità è in grado di apportare miglioramenti significativi in termini di forza e performance muscolare, riducendo la disabilità in tutti i pazienti.
- nei pazienti sarcopenici, la supplementazione di aminoacidi è in grado di determinare miglioramenti ulteriori rispetto alla sola consulenza nutrizionale con incrementi significativi in tutte le misure di outcome primarie (HGS, TUG, ILOA) a T1 ( $p < 0,017$ ).
- la consulenza dietologica è in grado di modificare l'assunzione calorica e proteica nella dieta giornaliera in entrambi i gruppi, a testimonianza della sua importanza in tutti questi pazienti.

In letteratura, è stata sottolineata la necessità di un approccio terapeutico multidisciplinare che includesse interventi sia nutrizionali sia riabilitativi per affrontare meglio una sindrome complessa e multifattoriale come la frattura osteoporotica d'anca, complicata da fattori motori e, sovente, da comorbilità plurime. Tuttavia, a oggi, il numero di studi e l'eterogeneità delle popolazioni anziane e dei protocolli interventistici ostacolano l'evidenza generale di interventi nutrizionali e riabilitativi combinati in questi pazienti.

Il limite principale dello studio condotto dal nostro gruppo di ricerca <sup>11</sup> è la bassa dimensione del campione; tuttavia, considerando i pochi documenti che affrontano il problema in letteratura, questo pilot study potrebbe essere il punto di partenza per uno studio su una popolazione più ampia in modo da indagare l'impatto della supplementazione con aminoacidi sulla



HGS: *handgrip strength test*; TUG: *Timed Up and Go*; ILOA: *Iowa Level of Assistance Scale*.

**Figura 3.** Differenze negli outcome primari dopo l'intervento (T1-T0) nei pazienti sarcopenici in entrambi i gruppi.

performance e sulla HRQoL di pazienti con frattura di femore trattati chirurgicamente.

Considerando l'incremento della longevità della popolazione mondiale, l'invecchiamento in buona salute è uno dei principali obiettivi nel prossimo futuro al fine di prevenire la disabilità e migliorare la qualità della vita quotidiana il più a lungo possibile. La sarcopenia e la frattura d'anca sono due condizioni complesse e multifattoriali tipiche dell'anziano che condividono diversi meccanismi fisiopatologici. La loro frequenza e

la notevole incidenza sulla mortalità e sulla disabilità residua rendono oltremodo necessari ulteriori studi a supporto.

## Conclusioni

Nel *pilot randomized controlled trial* condotto dal nostro gruppo di studio <sup>11</sup> è stato dimostrato come la supplementazione amminoacidica con Aminotrofic® associata a un programma riabilitativo protratta per un

periodo di due mesi può portare a miglioramenti funzionali statisticamente significativi nei soggetti sarcopenici con esiti di frattura di femore, suggerendo una maggiore efficacia di questo intervento integrato in questa tipologia di pazienti.

### Conflitto di interessi

Carlo Cisari dichiara di aver ricevuto finanziamenti da Pfizer, Errekappa.

Alessandro De Sire e Marco Invernizzi dichiarano di non aver ricevuto finanziamenti.

## BIBLIOGRAFIA

- Tarantino U, Capone A, Planta M, et al. *The incidence of hip, forearm, humeral, ankle, and vertebral fragility fractures in Italy: results from a 3-year multicenter study*. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R226.
- Roche J, Wenn RT, Sahota O, et al. *Effect of comorbidities and postoperative complications on mortality after hip fracture in elderly people: prospective observational cohort study*. *BMJ* 2005;331:1374.
- Magaziner J, Fredman L, Hawkes W, et al. *Changes in functional status attributable to hip fracture: a comparison of hip fracture patients to community-dwelling aged*. *Am J Epidemiol* 2003;157:1023-31.
- 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;39:412-23.
- Di Monaco M, Castiglioni C, Valerio F, et al. *Appendicular lean mass does not mediate the significant association between vitamin D status and functional outcome in hip-fracture women*. *Arch Phys Med Rehabil* 2011;92:271-6.
- Fiatarone Singh MA. *Exercise, nutrition and managing hip fracture in older persons*. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014;17:12-24.
- Iolascon G, Gimigliano R, Bianco M, et al. *Are dietary supplements and nutraceuticals effective for musculoskeletal health and cognitive function? A scoping review*. *J Nutr Health Aging* 2017;21:527-38.
- Collins J, Longhurst G, Roschel H, et al. *Resistance training and co-supplementation with creatine and protein in older subjects with frailty*. *J Frailty Aging* 2016;5:126-34.
- Rondanelli M, Klersy C, Terracol G, et al. *Whey protein, amino acids, and vitamin D supplementation with physical activity increases fat-free mass and strength, functionality, and quality of life and decreases inflammation in sarcopenic elderly*. *Am J Clin Nutr* 2016;103:830-40.
- Finger D, Goltz FR, Umpierre D, et al. *Effects of protein supplementation in older adults undergoing resistance training: a systematic review and meta-analysis*. *Sports Med* 2015;45:245-55.
- Invernizzi M, de Sire A, D'Andrea F, et al. *Effects of essential amino acid supplementation and rehabilitation on functioning in hip fracture patients: a pilot randomized controlled trial*. *Ag-ing Clin Exp Res* 2018 Dec 11.
- Pescatello LS; American College of Sports Medicine. *ACSM's guidelines for exercise testing and prescription*. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer-Lippincott Williams & Wilkins 2014.
- Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, et al. *Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis*. *J Appl Physiol* (1985) 2000;89:465-71.
- Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. *Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability*. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:889-96.

**How to cite this article:** Cisari C, De Sire A, Invernizzi M. *Le condizioni di fragilità in riabilitazione clinica. Integrazione della supplementazione con aminoacidi essenziali con il trattamento riabilitativo in pazienti con esiti di frattura di femore da osteoporosi*. *Attualità in Dietetica e Nutrizione Clinica* 2019;11:97-101.

*This is an open access Journal distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.*

# Fragilità e sarcopenia: integrazione con aminoacidi essenziali

PAOLO ORLANDONI

Responsabile UOSD Nutrizione Clinica IRCCS-INRCA, Ancona

Con il crescente invecchiamento della popolazione, gli obiettivi della ricerca nel campo geriatrico necessariamente stanno cambiando e sono sempre di più orientati verso l'individuazione di interventi e misure che possano garantire il mantenimento delle buone condizioni di salute in età avanzata. La stessa Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha coniato il termine "invecchiamento attivo" per definire il "processo in grado di sviluppare e mantenere le capacità funzionali, fisiche e mentali, che consentono uno stato di benessere in età avanzata" <sup>1</sup>.

L'obiettivo principale della ricerca è, quindi, quello di poter contrastare la naturale tendenza alla riduzione dei meccanismi omeostatici, con la conseguente graduale perdita delle riserve fisiologiche, soprattutto nelle condizioni in cui tale processo avviene in maniera accelerata e patologica, ovvero quando si verifica quella condizione definita di "Fragilità". La fragilità fisica è una condizione particolarmente temuta in età avanzata in quanto aumenta notevolmente la vulnerabilità dei soggetti, incrementa il rischio di outcome negativi, di perdita di autonomia e di morte <sup>2</sup>. I sistemi principalmente coinvolti nel percorso di sviluppo della fragilità sono il sistema nervoso centrale, il sistema endocrino, il sistema immunitario e quello muscolo scheletrico. La perdita di massa e forza muscolare, chiamata sarcopenia, rappresenta l'aspetto cruciale della fragilità, per le conseguenze disabilitanti a essa legate. La fragilità e la sarcopenia, entrambe responsabili di un progressivo peggioramento dello stato di salute e dell'insorgenza di uno stato di disabilità, possono essere considerate due facce della stessa moneta, per i vari aspetti che hanno in comune: un'elevata prevalenza nel soggetto anziano, il fatto di essere associate a un peggioramento dello stato di salute e di essere, entrambe, potenzialmente reversibili <sup>3</sup>.

La **fragilità** fisica è definita come "sindrome medica dovuta a molteplici e concomitanti cause, caratterizzata da diminuzione della forza e della resistenza e da una ridotta funzione fisiologica, che aumenta la vulnerabilità di un individuo, con conseguente rischio di sviluppo di una maggiore dipendenza e/o di morte" <sup>3</sup>; la mancanza di un modello di studio univoco per la fragilità è alla base dei dati contrastanti in termini di prevalenza e incidenza, riportati negli studi epidemiologici degli ultimi 20 anni.

Il modello biologico conosciuto come *Cardiovascular Health Study* – CHS – basa la diagnosi della fragilità sull'osservanza di cinque variabili quali: perdita di peso, stanchezza, basso consumo energetico, lentezza e debolezza. Le ricerche effettuate utilizzando la scala CHS hanno mostrato che la prevalenza della fragilità tra gli anziani statunitensi *non istituzionalizzati* va dal 7 al 12% e che tale prevalenza aumenta con l'avanzare dell'età, passando dal 3,9% negli anziani d'età tra 65 e 74 anni, al 25% negli anziani over 85. La prevalenza della fragilità è superiore tra le donne rispetto agli uomini (8% vs 5%) e, per ciò che concerne l'Europa, è più frequente nei Paesi del Sud rispetto a quelli nordici <sup>4</sup>. Il metodo proposto da Fried et al. per la diagnosi clinica di fragilità si basa su 5 criteri fenotipici: 1) perdita involontaria di peso; 2) affaticamento eccessivo; 3) ridotta attività fisica; 4) riduzione della velocità di cammino; 5) riduzione della forza muscolare della mano <sup>5</sup> (Fig. 1).

La presenza di uno o due criteri identifica uno stato di prefragilità, mentre la copresenza di tre o più criteri identifica uno stato di fragilità. Un altro modello di studio della fragilità, basato sull'azione combinata di più deficit funzionali, è l'indice di rischio di fragilità (IF), proposto da Rockwood et al.; tale modello prevede la misurazione di vari deficit età correlati – disabilità, ma-

## PAROLE CHIAVE

fragilità, sarcopenia, aminoacidi essenziali

## CORRISPONDENZA

Paolo Orlandoni  
p.orlandoni@inrca.it



**Figura 1.** Diagnosi clinica della fragilità.

lattia, compromissione fisica e cognitiva, rischio psico-sociale, cadute, delirium e incontinenza urinaria – con specifiche scale di valutazione <sup>6</sup>. Entrambi i metodi, tuttavia, non sono in grado di diagnosticare la condizione clinica di passaggio da uno stato di salute, o di prefragilità, a uno di fragilità.

Nella pratica clinica, poiché l'infiammazione di basso grado o "inflammaging" è considerata alla base dei processi fisio-patologici della fragilità, i marker biologici dell'infiammazione (PCR, IL6, TNF $\alpha$ ) sono utilizzati per la diagnosi e la valutazione del grado di fragilità. Aumentati livelli di IL6 e TNF $\alpha$  sono riscontrabili anche in uno dei più importanti componenti dello stato di fragilità, la diminuzione della massa muscolare; tuttavia la loro aspecificità non ne consente l'uso per la valutazione della progressione né dello stato di fragilità né di quello di sarcopenia <sup>7</sup>. In ambito scientifico e clinico si va, comunque, sempre di più affermando la convinzione che la fragilità sia una condizione da interpretare e trattare secondo un modello multidimensionale, a strati sovrapposti, come una condizione in cui i domini genetico, biologico, funzionale, cognitivo, psicologico e socio-economico interagiscono tra loro nel contesto clinico (multimorbilità) e terapeutico (politerapia).

La sarcopenia, come già detto, oggi viene ritenuta un vero e proprio substrato biologico della fragilità fisica; il termine **sarcopenia** (dal greco "sarc", carne ed "epe-mia", mancanza) fu introdotto nel 1997 da Rosenberg per descrivere quello che lo scienziato definì come il più drammatico e impattante declino età correlato: la perdita della massa magra o massa muscolare. Nel 2010, il gruppo di lavoro europeo sulla sarcopenia nell'anziano *European Working Group on Sarcopenia in Older people* (EWGSOP) definì la sarcopenia come una sindrome clinica caratterizzata dalla progressiva e generalizzata perdita di massa muscolare scheletrica e di funzionalità muscolare associata a elevato rischio di esiti avversi come disabilità fisica, peggioramento della qualità della vita e morte <sup>8</sup>. Il criterio per la diagnosi di sarcopenia, definito dall'EWGSOP, prevede la copresenza di tre dei seguenti requisiti: ridotta massa

muscolare, da valutare con la bio-impedenziometria (BIA) e la densitometria a raggi X (DEXA), ridotta forza muscolare, da valutare attraverso il test della forza di contrazione della mano mediante dinamometro (*hand grip*) e, infine, ridotta funzionalità muscolare, che viene valutata tramite lo *Short Physical Performance Battery* (SPPB), l'*Usual Gait Speed* e il *6-Mini Walk Test*.

La perdita di massa muscolare tipicamente inizia nella quinta decade di vita e procede con una velocità di calo di 0,8% per anno. Sebbene la perdita della massa muscolare sia dovuta al processo d'invecchiamento in sé, anch'essa è fortemente correlata alla predisposizione genetica, ai fattori ambientali tra i quali, in primis, mancata o insufficiente attività fisica e una dieta inadeguata, alla presenza delle malattie croniche e a polifarmacoterapia. Secondo una recente review, la prevalenza della sarcopenia, nella popolazione europea, risulta compresa tra il 7,5% (soggetti anziani in comunità) e il 77,6% (pazienti in ambito riabilitativo/di convalescenza) <sup>9</sup>.

## Prevenzione e trattamento della fragilità e sarcopenia

Nel rapporto sull'invecchiamento e salute, che l'OMS pubblicò nel 2015, viene evidenziato che l'impegno costante nell'attività fisica e il mantenimento di un adeguato stato nutrizionale rappresentano i due elementi chiave per la salvaguardia delle capacità funzionali in età avanzata; tali pratiche vanno, pertanto, considerate essenziali nella prevenzione e nel trattamento sia della fragilità che della sarcopenia. Di fatto, a oggi, non sono state individuate terapie farmacologiche specifiche per il trattamento delle due condizioni ma, anzi, alcuni studi hanno individuato proprio nella polifarmacoterapia uno dei maggiori fattori di rischio per la fragilità. L'attività fisica risulta determinante in quanto negli anziani il potenziale anabolico indotto dalla contrazione muscolare esiste ancora e può essere utilizzato per mantenere una sufficiente massa magra. Per quanto riguarda il muscolo scheletrico, l'esercizio mitiga diversi effetti deleteri dell'invecchiamento, tra cui la ridotta sensibilità all'insulina, la disfunzione mitocondriale, l'accelerazione dell'apoptosi mionucleare e l'infiammazione. Tra i vari tipi di allenamento, l'esercizio di resistenza a bassa intensità è quello che aumenta la capacità aerobica migliorando la funzione. L'aumento della capillarità muscolare consente di soddisfare le maggiori richieste di flusso di ossigeno mitocondriale. L'esercizio di resistenza ad alto carico, invece, influenza sia l'area della sezione trasversale della fibra, che la funzione muscolare (forza e potenza), principalmente aumentando il numero e le dimensioni delle fibre a

contrazione rapida <sup>10</sup>. La modulazione dell'infiammazione sistemica è un meccanismo aggiuntivo per cui l'esercizio influisce positivamente sulla fisiologia muscolare. Gli studi hanno mostrato una diminuzione dei livelli circolanti di diversi mediatori dell'infiammazione negli adulti più anziani impegnati in interventi di esercizi (sia aerobici che di resistenza).

Alla base dell'*intervento nutrizionale*, invece, c'è il meccanismo della sintesi proteica. Lo sviluppo della massa muscolare dipende infatti dall'equilibrio tra i processi di proteosintesi e quelli di proteolisi. Con l'invecchiamento si sviluppa una condizione di "resistenza anabolica", caratterizzata da una progressiva riduzione della capacità di sintesi proteica in risposta all'assunzione di cibo; la sintesi proteica si riduce nei soggetti anziani di circa il 28%, determinando una lenta e graduale perdita del patrimonio proteico. Nell'anziano l'anabolismo post-prandiale riesce solo in parte a compensare le perdite legate alla mobilizzazione proteica del periodo post-assorbitivo, per cui sono necessari più elevati apporti proteici; se per le persone anziane in buona salute risulta sufficiente un *intake* proteico di 0,8 g di proteine/die per 1 kg di peso corporeo, tale quantitativo diventa spesso insufficiente nell'anziano fragile e sarcopenico. In queste condizioni sono infatti presenti molte molecole cataboliche quali cortisolo, catecolamine e citochine (TNF alpha e IL), mentre le molecole anaboliche, quali l'ormone della crescita o gli androgeni, sono significativamente ridotte; a ciò si aggiunge la frequente presenza di insulino-resistenza. La conseguenza metabolica di queste alterazioni è una situazione di stato ipercatabolico che causa atrofia e perdita di forza muscolare, con inevitabile riduzione delle capacità motorie. Pertanto, in questi casi l'*intake* proteico raccomandato sale a 1-1,2 g/die per kg di peso corporeo o a 1,5 g/die nel caso di ipercatabolismo grave <sup>9</sup>.

## Terapia nutrizionale e integrazione di aminoacidi essenziali

Basandosi su queste premesse, sono stati studiati nel corso del tempo diversi possibili interventi nutrizionali per la prevenzione e il trattamento della fragilità e della sarcopenia.

In letteratura sono sempre più numerosi i lavori sperimentali e clinici che documentano l'efficacia della supplementazione aminoacidica in situazioni fisiologiche e patologiche. Tali lavori indicano inoltre che la supplementazione aminoacidica risulta particolarmente efficace quando abbinata all'attività fisica <sup>10</sup>. Dan Luo et al. nella loro revisione del 2017 analizzarono i risultati di 6 trial clinici effettuati su un totale di 429 pazienti anzia-

ni sarcopenici <sup>11</sup>; sebbene gli studi presentassero alcune incongruenze, gli autori dimostrarono che l'integrazione nutrizionale amplifica l'effetto dell'esercizio fisico nel trattamento della sarcopenia, aumentando la massa muscolare e migliorando la forza e velocità di marcia abituale. Nel 2018 Gade et al. realizzarono una revisione di 16 studi sull'impatto della supplementazione proteica o aminoacidica in un totale di 1.107 soggetti e trovarono che la supplementazione proteica o aminoacidica, durante la pratica prolungata degli esercizi di resistenza, potrebbe dare maggiori benefici nell'anziano fragile/sarcopenico se confrontato con soggetto anziano sano <sup>12</sup>. Nel 2018 Cheng et al. effettuarono una metanalisi per raccogliere le evidenze sugli effetti della supplementazione proteica o di aminoacidi, con o senza esercizio di riabilitazione, su massa magra, forza muscolare e funzione fisica in soggetti malnutriti, fragili, sarcopenici, non autosufficienti e in anziani con condizioni acute o croniche, in vari contesti – ospedali, comunità e residenze per gli anziani – e con l'utilizzo di una vasta gamma di integratori proteici o di aminoacidi essenziali <sup>13</sup>. Dal lavoro emerge che la supplementazione proteica e quella con aminoacidi essenziali può garantire un aumento della massa magra, della forza muscolare e della funzione fisica, soprattutto nella popolazione di anziani malnutriti per difetto. Tra le varie tipologie di supplementazione, quella con aminoacidi è risultata la più efficace e l'unica in grado di garantire dei miglioramenti, seppur minimi, anche in assenza di esercizio fisico.

L'integrazione aminoacidica è stata individuata, di fatto, come l'intervento nettamente superiore a qualsiasi regime dietetico iperproteico o alla supplementazione con integratori di tipo calorico-proteico per efficacia, rapidità di azione e sicurezza. È stato riscontrato che l'introduzione di cibo o di una miscela di aminoacidi via endovena è in grado di ripristinare la sintesi proteica nell'anziano velocemente, dopo poche ore dall'ingestione, e senza un significativo aumento dell'insulina <sup>14 15</sup>. Inoltre, la supplementazione aminoacidica, a differenza di qualsiasi supplementazione proteica, non necessita del passaggio digestivo. Questo porta a un notevole risparmio energetico e di aminoacidi, in quanto il pancreas utilizza circa il 60% degli aminoacidi, introdotti con le proteine, e un notevole quantitativo di energia, per produrre gli enzimi necessari alla digestione delle stesse proteine. La digestione delle proteine è un fenomeno lento, che aumenta la disponibilità di substrati in modo graduale, mentre la supplementazione aminoacidica per os determina un incremento dei livelli ematici di aminoacidi in maniera molto rapida (circa 20-30 minuti), generando un picco aminoacidemico, che crea un gradiente di concentrazione fra

sangue e cellule. Questo gradiente sembra essere il più potente stimolo della sintesi proteica, indipendentemente dalla presenza di altri stimoli anabolici. A ciò si aggiunge il fatto che le capacità digestive diminuiscono con l'avanzare dell'età, riducendo ulteriormente la quota di aminoacidi disponibili derivati dalla digestione delle proteine, nei soggetti con sarcopenia e/o stato ipermetabolico. Dal punto di vista della sicurezza, soprattutto per quanto riguarda la funzione renale ed epatica, esistono evidenze sperimentali che la supplementazione protratta (12 settimane) di una miscela bilanciata di aminoacidi essenziali non provoca modificazioni nei valori ematici dell'urea, della creatinina e degli enzimi epatici. È importante sottolineare però che solo gli aminoacidi essenziali, e non genericamen-

te tutti gli aminoacidi, stimolano la sintesi proteica muscolare nel giovane e nell'anziano<sup>14 15</sup>.

Infine, sono numerosi gli studi che hanno confermato l'efficacia della supplementazione con aminoacidi essenziali anche in pazienti con differenti patologie, in particolare in soggetti con scompenso cardiaco e in pazienti diabetici<sup>16 17</sup>.

In definitiva, l'impiego di miscele di aminoacidi essenziali può essere considerato efficace e sicuro nella prevenzione e nel trattamento della sarcopenia e di conseguenza della fragilità nell'anziano, indipendentemente dalle patologie croniche presenti.

### Conflitto di interessi

Paolo Orlandoni dichiara di non aver ricevuto finanziamenti.

## BIBLIOGRAFIA

- World Health Organization. *World report on ageing and health*. 2015.
- Cesari M, Landi F, Vellas B, et al. *Sarcopenia and physical frailty: two sides of the same coin*. *Front Ageing Neurosci* 2014;6:192. doi: 10.3389/fragi.2014.00192.
- Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. *Frailty in elderly people*. *Lancet* 2013;381:752-62. doi:10.1016/S0140-6736(12) 62167-9.
- Xue QL. *The frailty syndrome: definition and natural history*. *Clin Geriatr Med* 2011;27:1-15. doi:10.1016/j.cger.2010.08.009.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al.; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Frailty in older adults: evidence for a phenotype*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146-57.
- Rockwood K, Song X, Macknight C, et al. *A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people*. *CMAJ* 2005;173:489-95.
- Al Saedi A, Feehan J, Phu S, et al. *Current and emerging biomarkers of frailty in the elderly*. *Clin Interv Aging* 2019;14:389-98.
- 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;39:412-23. doi: 10.1093/ageing/afq034.
- Lardiés Sánchez B, Sanz-París A, Boj-Carceller D, et al. *Systematic review: prevalence of Sarcopenia in ageing people using bioelectrical impedance analysis to assess muscle mass*. *Eur Geriatr Med* 2016;7:256-61.
- Martone AM, Marzetti E, Calvani R, et al. *Exercise and protein intake: a synergistic approach against sarcopenia*. *Biomed Res Int* 2017;2017:2672435 doi:10.1155/2017/2672435.
- Luo D, Lin Z, Li S, et al. *Effect of nutritional supplement combined with exercise intervention on sarcopenia in the elderly: a meta-analysis*. *Int J Nurs Sci* 2017;4:389-401.
- Gade J, Pedersen RJ, Beck AM. *Effect of protein or essential amino acid supplementation during prolonged resistance exercise training in older adults on body composition, muscle strength, and physical performance parameters: a systematic review*. *Rehabilitation Process and Outcome* 2018;7:1-12.
- Cheng H, Kong J, Underwood C, et al. *Systematic review and meta-analysis of the effect of protein and amino acid supplements in older adults with acute or chronic conditions*. *Br J Nutr* 2018;119:527-42. doi: 10.1017/S0007114517003816.
- Volpi E, Mittendorfer B, Wolf SE, et al. *Oral amino acids stimulate muscle protein anabolism in the elderly despite higher first-pass splanchnic extraction*. *Am J Physiol* 1999;277:513-20.
- Scognamiglio R, Avogaro A, Negut C, et al. *The effects of oral amino acid intake on ambulatory capacity in elderly subjects*. *Aging Clin Exp Res* 2004;16:443-7.
- Aquilani R, Testa A, Iodaro P, et al. *Essential amino acid supplementation improves exercise tolerance in elderly patients with heart failure*. *Am J Cardiol* 2008;111:104-10.
- Scognamiglio R, Avogaro A, Negut C, et al. *Early myocardial dysfunction in the diabetic heart: current research and clinical applications*. *Am J Cardiol* 2004;93:17-20.

**How to cite this article:** Orlandoni P. *Fragilità e sarcopenia: integrazione con aminoacidi essenziali*. *Attualità in Dietetica e Nutrizione Clinica* 2019;11:102-105.

*This is an open access Journal distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.*

# Le condizioni di fragilità nella malattia renale cronica e integrazione con aminoacidi essenziali

ADAMASCO CUPISTI

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

## Fragilità e CKD

La fragilità è una condizione clinica caratterizzata da un'aumentata vulnerabilità della persona che compromette la capacità di affrontare la vita di tutti i giorni o momenti di stress. È piuttosto prevalente negli anziani poiché deriva anche dal declino delle riserve e delle funzioni dell'organismo associati all'età <sup>1</sup>.

Secondo Fried <sup>2</sup>, la fragilità è definita dalla presenza di almeno tre di cinque condizioni fenotipiche che indicano una compromissione delle capacità organico-funzionali: debolezza, lentezza nei movimenti, ridotta attività fisica, esaurimento funzionale e perdita di peso involontaria.

In presenza di uno o due criteri soltanto, viene definito uno stadio di pre-fragilità, che rappresenta una condizione ad alto rischio di progressione verso una fragilità palese.

La debolezza è la manifestazione iniziale più comune della fragilità, e l'insorgenza di debolezza, lentezza e ridotta attività fisica precedono generalmente l'esaurimento funzionale e il calo ponderale.

La perdita di forza è dovuta principalmente alla riduzione della massa muscolare e ai cambiamenti della qualità del muscolo, identificando così una condizione nota come sarcopenia. Lo stress ossidativo, la disregolazione delle citochine e degli ormoni infiammatori, l'aumento dell'apoptosi delle cellule muscolari, la malnutrizione e l'inattività fisica sono possibili meccanismi che causano la sarcopenia. Tutto questo corrisponde ai cambiamenti anatomici e biochimici che sono comuni nei muscoli degli anziani <sup>3</sup>.

Nella maggior parte degli studi presenti in letteratura, la fragilità è stata valutata secondo il fenotipo di Fried. Questo ha il merito di essere un metodo validato e ab-

bastanza semplice, che consente di classificare i soggetti come non fragili, pre-fragili o fragili <sup>2</sup>. Il punteggio si basa su quanto riferito dal paziente ma, laddove sia possibile, le misurazioni della forza della mano o della velocità dell'andatura sono più affidabili per valutare la forza o la lentezza rispetto al questionario auto-somministrato. Quando la fragilità viene valutata utilizzando i criteri di Fried, la sarcopenia rappresenta la caratteristica patofisiologica chiave che rende più facile la rilevazione di segni e sintomi correlati.

Il calcolo dell'indice di fragilità è un altro valido approccio, che considera la fragilità come un'anormalità che parte a livello cellulare e porta alla perdita di massa e funzioni di diversi organi e tessuti, quindi con deficit su più sistemi <sup>4</sup>. L'indice di fragilità sembra essere uno strumento più utile per valutarne la gravità nelle popolazioni ad alto rischio di fragilità.

In qualsiasi modo venga fatta la diagnosi, la fragilità rappresenta una condizione di maggiore vulnerabilità della persona, che consiste in un declino della funzione fisica con un aumentato rischio di eventi avversi <sup>5</sup>. È noto che esiste una forte associazione tra la fragilità e l'età cronologica, ma anche i pazienti con malattie croniche sono ad alto rischio di fragilità <sup>6</sup>, e la fragilità predice una prognosi sfavorevole in termini di ospedalizzazione o mortalità.

Nei pazienti con malattia renale cronica (*Chronic Kidney Disease*, CKD) in fase di pre-dialisi emerge chiaramente un'associazione tra fragilità e gravità della nefropatia <sup>7</sup>. È stata descritta una relazione inversa tra filtrato glomerulare e il rischio di fragilità nei pazienti con CKD non dializzati e la comparsa di fragilità è stata associata a un aumentato rischio di mortalità <sup>7</sup>.

Nei pazienti in dialisi, la fragilità è stata associata a un significativo aumento del rischio di morte a un anno <sup>8</sup>.

## PAROLE CHIAVE

fragilità, malattia renale cronica, sarcopenia, nefropatia cronica, supplementazione dietetica, aminoacidi

## CORRISPONDENZA

Adamasco Cupisti  
adamasco.cupisti@med.unipi.it

Inoltre, il rischio di cadute è aumentato di tre volte nei pazienti in dialisi con fragilità rispetto a coloro che non erano fragili.

Allo stesso modo, anche nei pazienti trapiantati di rene la fragilità è un fattore prognostico negativo, poiché si associa a un aumento del rischio di ritardata ripresa funzionale dell'organo e di ospedalizzazione. Tuttavia, il livello di fragilità può migliorare dopo il trapianto in quei pazienti che erano fragili prima, indicando quindi anche la sua potenziale reversibilità.

La valutazione della fragilità ha diverse implicazioni per la pratica clinica. Identificare pazienti con CKD come fragili è importante perché la fragilità è associata a cattive condizioni di salute, aumento dei costi, scarsa qualità della vita e peggiore prognosi. La potenziale reversibilità di una condizione di fragilità dovrebbe stimolare una sua diagnosi precoce e interventi appropriati.

## Approccio nutrizionale alla CKD e alla fragilità

Secondo la classificazione di Fried, il declino della funzione fisica e la sarcopenia rappresentano il fenotipo prevalente della fragilità<sup>2</sup>. Queste condizioni sono abbastanza comuni nella popolazione dei nefropatici cronici, specialmente nelle fasi avanzate, dove gli anziani e le comorbilità sono molto prevalenti. A conferma di questo, l'invecchiamento era il principale fattore predittivo della sarcopenia anche in una popolazione prevalente di pazienti con CKD non in dialisi<sup>9</sup>.

Nei pazienti con CKD una sistematica valutazione dello stato nutrizionale e funzionale e un adeguato trattamento dietetico sono due elementi fondamentali per un'ottimale gestione della cura.

Le tossine uremiche, derivate principalmente dal catabolismo delle proteine animali, sono in grado di indurre perdita di appetito, anoressia e infine uno stato di deplezione proteico-energetica. La prevenzione o la correzione dell'intossicazione uremica è l'obiettivo primario della terapia nutrizionale dei pazienti con CKD avanzata. Essa comprende l'implementazione di diete a basso contenuto di proteine insieme a un apporto calorico normale/elevato. L'adeguatezza dell'apporto energetico e una corretta selezione degli alimenti che forniscono il necessario apporto di aminoacidi essenziali sono le due principali caratteristiche di un regime dietetico ipoproteico sicuro e di successo<sup>10</sup>.

Nei vari schemi di diete a basso contenuto proteico, l'uso di prodotti aproteici rappresenta un aspetto cruciale. Di fatto essi sono costituiti da amido di frumento e sostituiscono i normali cibi derivati da cereali (pa-

sta, pane, biscotti...). Quindi rappresentano una fonte di energia derivante da grassi e soprattutto da carboidrati, sono quasi privi di azoto e contengono una quantità trascurabile di potassio e fosforo: questo è il motivo per cui sono la scelta ottimale per la nutrizione dei pazienti con insufficienza renale cronica<sup>10</sup>.

È importante notare che i pazienti affetti da CKD con abitudini dietetiche di iponutrizione (magari legati a età avanzata, depressione, difficoltà di masticazione, basso reddito o status socio-economico) saranno a rischio di bilancio azotato ed energetico negativo. Questo è spesso il caso dei pazienti anziani, in cui la tendenza alla malnutrizione proteico-energetica è il fenotipo prevalente di malattia. Infatti, con l'aumentare dell'età, i pazienti con CKD presentano una minore assunzione spontanea di proteine e cibo, che è anche una funzione della gravità dell'insufficienza renale.

In questi casi il primo obiettivo è aumentare l'apporto energetico e normalizzare l'assunzione di proteine. Quindi i regimi ristretti dovrebbero lasciare il passo a un adattamento dietetico-nutrizionale sulla base della dieta abituale del paziente<sup>11</sup>. Questo approccio si adatta bene alla popolazione CKD frequentemente co-morbida, diabetica e anziana.

## Supplementi nutrizionali nei pazienti con insufficienza renale cronica

I pazienti anziani con insufficienza renale cronica sono di solito poco attivi e con scarso appetito, le loro abitudini alimentari sono spesso monotone e difficili da cambiare. In questa situazione il rischio di iponutrizione è più frequente di quello di un carico inappropriato di proteine, fosforo o sodio. Quindi i regimi restrittivi dovrebbero lasciare il posto ad approcci dietetici volti a soddisfare il fabbisogno di aminoacidi e/o di calorie, dapprima attraverso una corretta consulenza dietetica. In questo scenario, gli alimenti a basso contenuto di proteine possono essere utilizzati anche come integratori energetici in aggiunta alla dieta abituale, quando questa sia insufficiente dal punto di vista energetico. È stato riportato che in pazienti con insufficienza renale cronica un supplemento calorico di 200 kcal ha migliorato l'aderenza del paziente alla dieta a basso contenuto di proteine e ridotto i livelli di azotemia<sup>12</sup>.

Quando l'assunzione alimentare di aminoacidi risulta inadeguata, anche dopo *counselling* dietetico, si devono utilizzare integratori proteici o di aminoacidi.

Supplementazioni orali sia di aminoacidi essenziali che di una miscela di aminoacidi essenziali e chetoadidi (EAA/KA) sono state impiegate da molto tempo

nei pazienti con CKD, ma gli EAA/KA sono i più usati in tutto il mondo ancora oggi <sup>10</sup>.

La supplementazione di EAA/KA è obbligatoria nel caso della prescrizione di una dieta fortemente ipoproteica (0,3-0,4 g/kg/d) <sup>10</sup>, per mantenere l'adeguatezza nutrizionale. Grazie al basso apporto di proteine con la dieta si ottiene una netta riduzione della produzione di urea e di altre tossine derivanti dalle proteine.

È stato riportato come la chetoleucina sia in grado di sopprimere la degradazione proteica, mentre la leucina può aumentare la sintesi proteica nei muscoli. Di conseguenza, sia la chetoleucina che la leucina, e quindi la supplementazione di EAA/KA, possono favorire l'anabolismo proteico netto che riduce così ulteriormente la produzione endogena di urea <sup>13</sup>. Una possibile spiegazione biochimica potrebbe essere data dalla soppressione dei processi di apoptosi e della via ubiquitina-proteasoma nei muscoli, con aumento della sintesi proteica e inibizione della degradazione proteica; questo è stato osservato in un modello di CKD nel ratto, quando gli animali venivano nutriti con dieta fortemente ipoproteica supplementata con EAA/KA <sup>14</sup>.

La supplementazione con EAA/KA è stata utilizzata con risultati contrastanti anche in pazienti in dialisi peritoneale e in emodialisi <sup>15 16</sup>.

Il beta-idrossi-beta-metilbutirrato (HMB), derivante dall'idrossilazione della chetoleucina, è una molecola che sta suscitando interesse per contrastare la perdita muscolare negli anziani. Studi in vitro e nell'animale da esperimento sembrano dimostrare che l'HMB può essere efficace nel trattamento della degenerazione muscolare, grazie all'aumento della biogenesi e della funzione mitocondriale mediante la modulazione del sistema PPARb/d e CDK4 <sup>17</sup>.

Gli studi clinici condotti negli anziani hanno confermato che l'HMB può attenuare la progressione della sarcopenia, specialmente quando si associano a programmi di esercizio fisico. L'integrazione orale di HMB può migliorare la qualità muscolare e prevenire la perdita di massa muscolare negli anziani, e può indurre un aumento della massa muscolare senza alcun cambiamento significativo nella massa grassa <sup>18</sup>. Una metanalisi molto recente conclude che l'integrazione orale di HMB migliora la massa magra e preserva la forza e la funzione muscolare nelle persone anziane con sarcopenia o fragilità <sup>19</sup>.

Una condizione di carenza di HMB è molto probabile nella popolazione CKD che è sempre più anziana e dove l'iponutrizione e la sarcopenia sono molto prevalenti. Quindi, anche se nessun studio è stato effettuato nei pazienti con CKD, si può ipotizzare che l'integra-

zione di HMB sia potenzialmente di aiuto per contribuire alla conservazione della massa muscolare negli adulti anziani con CKD <sup>20</sup>.

Sono oggi disponibili in commercio supplementi energetici speciali per pazienti con CKD e in dialisi. I primi hanno un contenuto proteico basso (8%) mentre i secondi hanno un elevato contenuto proteico (16%). Entrambi forniscono 2 Kcal/ml insieme con vitamine, acidi grassi Omega-3 e fibre. Il loro uso nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica è richiesto quando una dieta regolare non soddisfa i requisiti per un adeguato apporto di nutrienti. Purtroppo non esistono evidenze in letteratura che ne raccomandino uno sistematico, in particolare nella CKD non in dialisi. Nei pazienti sottoposti a dialisi, pochi studi suggeriscono gli effetti benefici degli integratori proteici ad alto apporto energetico, generalmente somministrati per via orale intra-dialitica.

Infine, nella sarcopenia e nella malnutrizione su base cardiaca è stata utilizzata una speciale formulazione di aminoacidi essenziali e non essenziali con effetti favorevoli sulla massa e sulla funzione muscolare. In ambito nefrologico, con questa formulazione sono stati effettuati due studi in pazienti in emodialisi, che prevedevano la supplementazione orale nel periodo extradialitico. Nel primo è stato riportato un aumento dell'albuminemia in pazienti che erano ipoalbuminemici <sup>21</sup>; nel secondo è stato riportato un miglioramento sia clinico che biochimico in pazienti con diagnosi di malnutrizione <sup>22</sup>.

## Considerazioni conclusive

La fragilità è abbastanza comune nei pazienti con CKD avanzata ed è un forte predittore di esiti avversi. La prevalenza della fragilità aumenta con la riduzione della funzione renale residua, risultando così più elevata nei pazienti in dialisi.

Nella maggior parte degli studi presenti in letteratura, la fragilità è stata valutata con il metodo di Fried, dove lentezza, debolezza, bassa attività fisica, esaurimento e perdita di massa corporea sono i cinque criteri utili per stabilire un fenotipo per la fragilità: la diagnosi viene fatta quando esistono almeno 3 condizioni su 5.

La valutazione della fragilità ha diverse implicazioni per la pratica clinica. Identificare pazienti con CKD fragili o pre-fragili è importante perché la fragilità è associata a conseguenze negative sullo stato di salute, ad aumento dei costi sanitari, a scarsa qualità della vita e a una peggiore prognosi. Quindi si dovrebbe prestare attenzione alla fragilità nei pazienti con CKD che sono

sempre più anziani. La potenziale reversibilità di una condizione di fragilità dovrebbe stimolare la diagnosi precoce e adeguati interventi nutrizionali e un regolare follow-up. La cooperazione tra nefrologo e dietologo e l'intervento di altre figure socio-sanitarie dovrebbe essere implementati al fine di realizzare un approccio

clinico efficace e sicuro alla fragilità in tutte le categorie di pazienti affetti da insufficienza renale cronica.

#### Conflitto di interessi

Adamasco Cupisti dichiara di aver ricevuto finanziamenti da Errekapa, Dr Schär, Vifor Pharma, Fresenius Kabi.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1 Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. *Frailty in elderly people*. Lancet 2013;381:752-62.
- 2 Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. *Frailty in older adults: evidence for a phenotype*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001;56:M146-56.
- 3 Kamel HK. *Sarcopenia and aging*. Nutr Rev 2003;61:157-67.
- 4 Rockwood, K, Mitnitski A. *Frailty in relation to the accumulation of deficits*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2007;62:722-7.
- 5 Chowdhury R, Peel NM, Krosch M, et al. *Frailty and chronic kidney disease: a systematic review*. Arch Gerontol Geriatr 2017;68:135-42.
- 6 Weiss CO. *Frailty and chronic diseases in older adults*. Clin Geriatr Med 2011;27:39-52.
- 7 Walker SR, Gill K, Macdonald K, et al. *Association of frailty and physical function in patients with non-dialysis CKD: a systematic review*. BMC Nephrology 2013;14:228.
- 8 Johansen KL, Chertow GM, Jin C, et al. *Significance of frailty among dialysis patients*. J Am Soc Nephrol 2007;18:2960-7.
- 9 D'Alessandro C, Piccoli GB, Barsotti M, et al. *Prevalence and correlates of sarcopenia among elderly ckd outpatients on tertiary care*. Nutrients 2018;10(12).
- 10 D'Alessandro C, Piccoli GB, Calella P, et al. *"Dietaly": practical issues for the nutritional management of CKD patients in Italy*. BMC Nephrol 2016;17:102.
- 11 Cupisti A, D'Alessandro C, Di Iorio B, et al. *Nutritional support in the tertiary care of patients affected by chronic renal insufficiency: report of a step-wise, personalized, pragmatic approach*. BMC Nephrol 2016;17:124.
- 12 Wu HL, Sung JM, Kao MD, et al. *Nonprotein calorie supplement improves adherence to low-protein diet and exerts beneficial responses on renal function in chronic kidney disease*. J Ren Nutr 2013;23:271-6.
- 13 Mitch WE. *Metabolism and metabolic effects of ketoacids*. Am J Clin Nutr 1980;33:1642-8.
- 14 Wang DT, Lu L, Shi Y, et al. *Supplementation of ketoacids contributes to the up-regulation of the Wnt7a/Akt/p70S6K pathway and the down-regulation of apoptotic and ubiquitin-proteasome systems in the muscle of 5/6 nephrectomised rats*. Br J Nutr 2014;111:1536-48.
- 15 Jiang N, Qian J, Sun W, et al. *Better preservation of residual renal function in peritoneal dialysis patients treated with a low-protein diet supplemented with keto acids: a prospective, randomized trial*. Nephrol Dial Transplant 2009;24:2551-8.
- 16 Zakar G. *The effect of a keto acid supplement on the course of chronic renal failure and nutritional parameters in predialysis patients and patients on regular hemodialysis therapy: the Hungarian Ketosteril Cohort Study*. Wien Klin Wochenschr 2001;113:688-94.
- 17 Zhong Y, Zeng L, Deng J, et al.  *$\beta$ -hydroxy- $\beta$ -methylbutyrate (HMB) improves mitochondrial function in myocytes through pathways involving PPAR $\beta/\delta$  and CDK4*. Nutrition 2019;60:217-26.
- 18 Wu H, Xia Y, Jiang J, et al. *Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation on muscle loss in older adults: a systematic review and meta-analysis*. Arch Gerontol Geriatr 2015;61.
- 19 Oktaviana J, Zanker J, Vogrin S, et al. *The effect of  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -methylbutyrate (HMB) in sarcopenia and functional frailty in older persons: a systematic review*. J Nutr Health Aging 2019;23:145-50.
- 20 Rossi AP, D'Introno A, Rubele S, et al. *The potential of b-Hydroxy-b-methylbutyrate as a new strategy for the management of sarcopenia and sarcopenic obesity*. Drugs Aging 2017;34:833-40.
- 21 Bolasco P, Caria S, Cupisti A, et al. *A novel amino acids oral supplementation in hemodialysis patients: a pilot study*. Ren Fail 2011;33:1-5.
- 22 Sukkar SG, Gallo F, Borini C, et al. *Effects of a new mixture of essential amino acids (Aminotrofic<sup>®</sup>) in malnourished haemodialysis patients*. Med J Nutrition Metab 2012;5:259-66.

**How to cite this article:** Cupisti A. *Le condizioni di fragilità nella malattia renale cronica e integrazione con aminoacidi essenziali*. Attualità in Dietetica e Nutrizione Clinica 2019;11:106-109.

This is an open access Journal distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

# Risposte ai questionari precedenti 2019, vol. 11, n. 1

## Intolleranze alimentari: il percorso per una corretta diagnosi 10 regole per gestire le intolleranze: un decalogo per la popolazione

Barbara Paolini, Barbara Martinelli, Massimo Vincenzi

### 1 Le intolleranze alimentari sono:

- a. [reazioni avverse agli alimenti non immunomediate](#)
- b. reazioni avverse agli alimenti che si manifestano con la produzione di IgE
- c. reazioni avverse agli alimenti non immunomediate, ma con produzione di IgE
- d. reazioni avverse agli alimenti che si manifestano con produzione IgA

### 2 La diagnosi di intolleranze alimentari si effettua tramite:

- a. prove allergologiche cutanee, test sierologici per la ricerca di IgE totali e specifiche
- b. diagnostica molecolare
- c. test di provocazione orale (TPO) in doppio cieco contro placebo
- d. [i test sopraccitati servono per diagnosi di allergia alimentare](#)

### 3 Le intolleranze alimentari includono:

- a. reazioni enzimatiche, farmacologiche
- b. reazioni farmacologiche, indefinite
- c. reazioni indefinite, enzimatiche
- d. [reazioni, indefinite, farmacologiche, enzimatiche](#)

### 4 I test non validati scientificamente sono:

- a. da evitare tranne i citotossici su sangue
- b. da evitare solo i test kinesiologici
- c. da evitare tutti tranne il test dell'iride e del capello
- d. [tutti da evitare](#)

### 5 Il decalogo per gestire le intolleranze alimentari:

- a. [ha lo scopo di sensibilizzare la popolazione per evitare di incorrere in falsi test](#)
- b. è uno strumento nato per gli esperti
- c. prende in considerazione solo le allergie
- d. è un documento complesso e articolato

## Ruolo di una dieta corretta associata alla terapia medica nel trattamento della degenerazione maculare legata all'età (DMLE)

Maria Altomare Cocco, Marco Liodice, Nicola Delle Noci

### 1. La degenerazione maculare legata all'età (DMLE), quale regione anatomica dell'occhio colpisce?

- a. Macula
- b. Cornea
- c. Vitro
- d. Sclera

### 2. Per svolgere correttamente la sua funzione visiva, la retina di quale vitamine necessita?

- a. A, C, E
- b. K
- c. D
- d. B12

### 3. Quali carotenoidi sono utili al metabolismo dei fotorecettori?

- a. Luteina e zeaxantina
- b. Licopene
- c. Delta carotene
- d. Violaxantina

### 4. Qual è una delle caratteristiche del regime dietetico adottato in questo studio?

- a. Gluten-free
- b. Ricco di omega 6
- c. Alto indice glicemico
- d. Povero di fibra

## Sarcopenia: trattamento dietetico ed esercizio fisico adattato

Alessio Calabrò, Giuseppe Pipicelli

### 1. La perdita di massa magra con l'invecchiamento nella donna rispetto all'uomo:

- a. è maggiore
- b. non avviene
- c. è uguale
- d. è minore a causa della minor presenza di massa magra

### 2. Le cause dell'insorgenza del processo sarcopenico sono:

- a. multifattoriali
- b. sconosciute
- c. derivanti solo dall'inattività fisica
- d. derivanti solo dal ridotto intake proteico con la dieta

### 3. L'esercizio fisico nel paziente sarcopenico:

- a. è controindicato
- b. deve essere promosso e incoraggiato
- c. non porta benefici
- d. è inutile

### 4. I punti chiave del trattamento sarcopenico sono:

- a. rimodulazione dell'intake proteico e amminoacidico
- b. supplementazione con integratori vitaminici, minerali e antiossidanti
- c. esercizio fisico
- d. tutte le precedenti

## La stimolazione "YoGel": yoga e gelato come proposta sperimentale nell'alimentazione, e non solo, del paziente con Alzheimer

Angela Battaglieri, Barbara Paola de Simone, Michela Errico, Assunta Potenziani, Monica Raneri, Martino Liuzzi

### 1. I principali cambiamenti sensoriali con l'avanzare dell'età:

- a. riduzione della vista e dell'udito
- b. ridotta produzione e viscosità della saliva
- c. diminuzione di sensi dell'olfatto e del gusto
- d. tutte le precedenti

### 2. La letteratura scientifica evidenzia che il freddo:

- a. peggiora l'atto deglutitorio
- b. migliora la forza della contrazione muscolare della laringe
- c. incrementa il riflesso dell'atto deglutitorio, migliora il tempo e la forza della contrazione muscolare implicata, riduce l'incidenza di aspirazioni
- d. riduce l'incidenza di aspirazioni

### 3. Le *Whey Protein*:

- a. favoriscono una sintesi proteica maggiore rispetto alle caseine
- b. sono proteine a lento assorbimento
- c. valore biologico inferiore all'albume dell'uovo
- d. possono appesantire il rene

### 4. Il gelato può essere utilizzato nel paziente con disfagia:

- a. per solidi e liquidi
  - b. per i solidi
  - c. per i liquidi
  - d. mai
-

## L'inquadramento clinico della steatosi epatica non alcolica

Ludovico Abenavoli

### 1. Cosa si intende per steatosi epatica non-alcolica?

- a. Un accumulo di trigliceridi nel fegato > 5% del peso dell'organo
- b. Un accumulo di trigliceridi nel fegato > 15% del peso dell'organo
- c. Un accumulo di trigliceridi nel fegato > 25% del peso dell'organo
- d. Un accumulo di trigliceridi nel fegato > 5% del peso dell'organo

### 2. Si considerano causa primaria di steatosi epatica:

- a. obesità e diabete mellito tipo 2
- b. iperlipidemie
- c. malattie infettive da virus epatotropi
- d. malassorbimenti intestinali

### 3. La steatosi epatica che rientra nel quadro clinico della sindrome metabolica?

- a. Sì
- b. No
- c. Solo nei pazienti diabetici
- d. Solo nei pazienti obesi

### 4. La concomitante associazione con obesità e/o diabete mellito tipo II, è un fattore di rischio per l'evoluzione verso forme avanzate di malattia?

- a. Sì
- b. No
- c. Solo se presente anche sindrome metabolica
- d. Solo se presente iperlipidemia

### 5. Quali tecniche possono fornire informazioni aggiuntive sullo stato evolutivo della malattia?

- a. Ecografia epatica
- b. Elastografia transiente
- c. ARFIq
- d. Tutte le precedenti