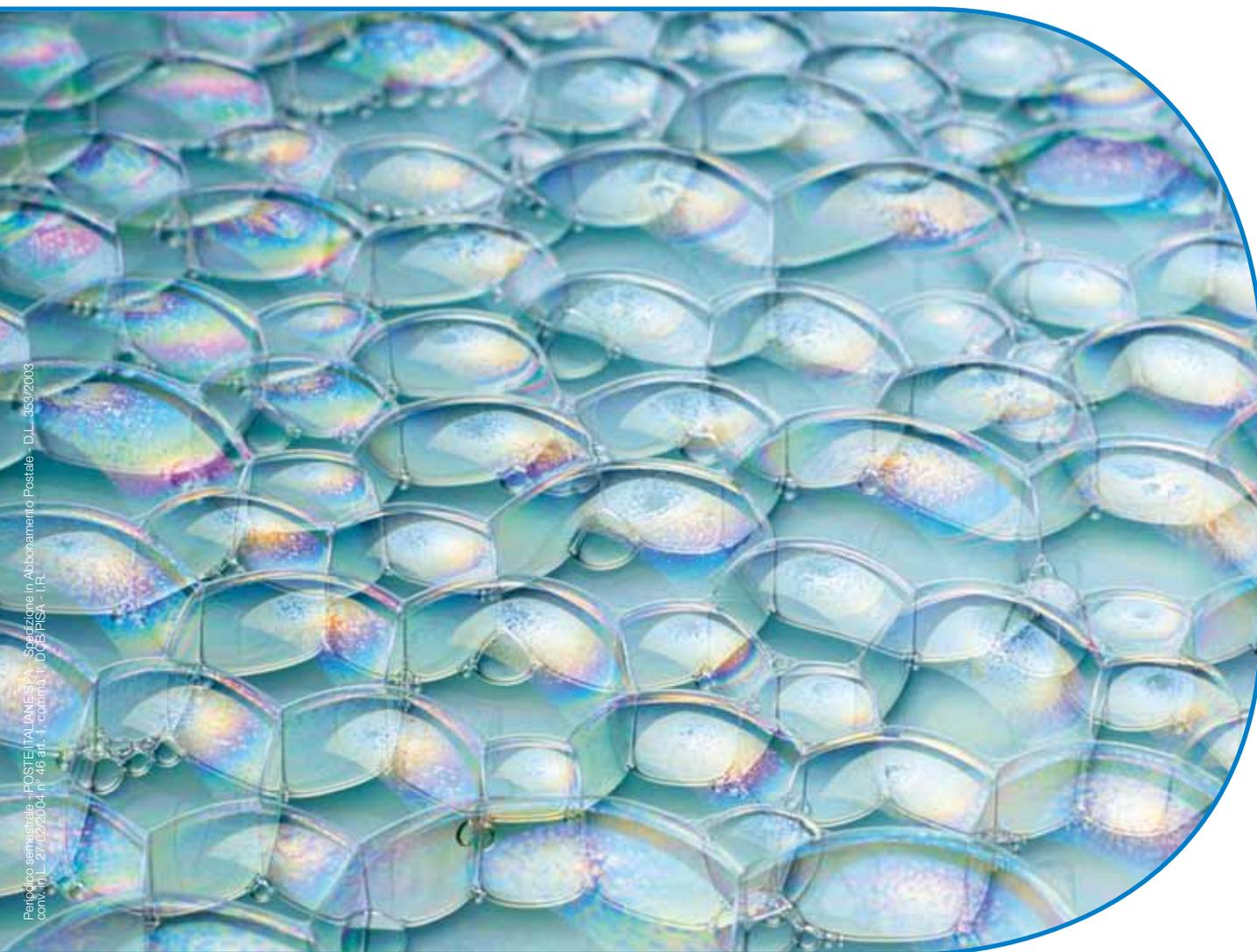


Attualità in **A**DIETETICA e **NUTRIZIONE CLINICA**

Numero 2 • Volume 4 • Dicembre 2012

Orientamenti per le moderne dinamiche clinico-assistenziali



Periodico semestrale - POSTALMARKET SPA - Spedite in Abbonamento Postale - D.L. 355/2003
conv. in L. 27/02/2004 n. 46 art. 1, comma 1, DDB PISA, I.R.

Rivista fondata da Giuseppe Fatati e Giuseppe Pipicelli

PACINI
EDITORE
MEDICINA

ADI



Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica

Direttore Scientifico

Giuseppe Picicelli

Direttore Responsabile

Eugenio Del Toma

Direttore Editoriale

Maria Antonia Fusco

Comitato di Redazione

Maria Luisa Amerio, Franco Leonardi, Paola Nanni, Lina Oteri,
Luciano Tramontano

Presidente Fondazione ADI

Giuseppe Fatati

Consiglio di amministrazione

Segretario

Maria Luisa Amerio

Tesoriere

Letizia Ferrara

Consiglieri

Enrico Bertoli

Anna Rita Sabbatini

Presidente ADI

Lucchin Lucio

Segretario Generale

Caretto Antonio

Vicesegretario

Vincenzi Massimo

Tesoriere

Maria Rita Spreghini

Consiglieri

Bianco Rosita, Caregaro Negrin Lorenza, Di Sapio Mario,

Sileo Fulvio, Oteri Lina

Presidenti Regionali ADI

Bagnato Carmela, Basilicata

Bertoli Enrico, Marche

Cecchi Nicola, Campania

D'Andrea Federico, Piemonte - Valle d'Aosta

Gennaro Marco, Liguria

Giaretta Renato, Veneto

Lucas Claudio, Friuli Venezia Giulia

Macca Claudio, Lombardia - Svizzera

Monacelli Guido, Umbria

Paolini Barbara, Toscana

Pedrolli Carlo, Trentino Alto Adige

Pesce Sabino, Puglia

Pintus Stefano, Sardegna

Pupillo Mario, Abruzzo

Tagliaferri Marco, Molise

Tramontano Luciano, Calabria

Tubili Claudio, Lazio

Vinci Giuseppe, Sicilia

Zoni Luisa, Emilia Romagna

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

© Copyright by Pacini Editore S.p.A. - Pisa

Edizione

Pacini Editore S.p.A. • Via Gherardesca 1 • 56121 Pisa

Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300

E-mail: info@pacineditore.it • www.pacinieditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

EDITORIALE

G. Fatati, G. Picicelli 23

ARTICOLI DI AGGIORNAMENTO

Nutrizione e tumori. Dalla malnutrizione alla cachessia

G. Ronzani 24

La sindrome metabolica e l'approccio nutrizionale

M. Parillo 33

La chirurgia bariatrica nella terapia del diabete

C. Tubili, S. Gianni, F. Alessandrini, M.G. Carbonelli 38

APPROFONDIMENTI E NOTIZIE

"Mediterraneità" di Giuseppe Fatati

M.A. Fusco..... 49

"Celiachia e dieta mediterranea senza glutine"

di Letizia Saturni e Gianna Ferretti

G. Picicelli..... 51



Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica

Marketing Dpt Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli • Medical Project - Marketing Director

Tel. 050 3130255 • atognelli@pacineditore.it

Fabio Poponcini • Sales Manager

Tel. 050 3130218 • fpoponcini@pacineditore.it

Manuela Mori • Customer Relationship Manager

Tel. 050 3130217 • mmori@pacineditore.it

Alice Tinagli • Junior Advertising Manager

Tel. 050 31 30 223 • atinagli@pacineditore.it

Ufficio Editoriale

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

**PACINI
EDITORE
MEDICINA**

NORME REDAZIONALI

Attualità in Dietetica e Nutrizione Clinica - Orientamenti per le moderne dinamiche clinico-assistenziali è un periodico semestrale dell'Associazione Italiana Dietetica e Nutrizione Clinica (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 10 voci)
- breve curriculum professionale Autore/i (circa 200 caratteri spazi inclusi)
- questionario di autovalutazione (4/5 domande con relative 4 risposte multiple; si prega gli Autori di indicare la risposta corretta da pubblicare nel fascicolo successivo a quello di pubblicazione dell'articolo).

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

Tablelle

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

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

Bibliografia

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

Esempi di corretta citazione bibliografica per:

Articoli e riviste:

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

Libri:

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

Capitoli di libri o atti di Congressi:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Abbonamenti

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

Italia € 20,00; estero € 25,00.

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

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

Finito di stampare nel mese di Ottobre 2012 presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.

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

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

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

Nel presente numero vengono affrontati problemi di pressante attualità come quello riguardante l'annoso problema della malnutrizione nei soggetti cachettici portatori di neoplasie, condizione che, nonostante le migliorate condizioni di vita negli ultimi 50 anni, è abbastanza frequente. La malnutrizione condiziona significativamente la qualità di vita di questi pazienti con una prevalenza in Italia, secondo lo studio PIMAI, del 30,7% dei ricoverati, prevalenza che può raggiungere valori, negli anziani, di circa il 35%. Nel paziente oncologico la malnutrizione, in parallelo con l'evolversi della malattia, sfocia nella "cachessia neoplastica", sindrome complessa in cui, accanto alla perdita di massa grassa e magra, sono evidenti alterazioni del metabolismo di glucidi, lipidi e protidi ed è presente una sindrome infiammatoria sistemica. Alcuni nutrienti (farmaco nutrizioni) si sono dimostrati efficaci nel contrastare gli aspetti metabolici della cachessia neoplastica.

Altro argomento molto dibattuto è l'approccio nutrizionale nei pazienti con sindrome metabolica, condizione prodromica al diabete mellito e alle malattie cardiovascolari. L'approccio nutrizionale è sempre più enfatizzato, a ragione, nella terapia di questa sindrome che si avvale oltre che dei farmaci e dell'attività fisica anche di un corretto regime alimentare e dello sforzo della comunità scientifica nello stressare tale concetto. È quindi essenziale incrementare l'attività fisica di tipo aerobico e instaurare un regime dietetico ipocalorico. La composizione della dieta ipocalorica assume particolare importanza in quanto deve portare a un miglioramento della sensibilità insulinica. Considerando che lo stile alimentare dovrà essere seguito per tutta la vita è essenziale che la dieta sia quanto più possibile compatibile con una piacevole vita sociale.

Argomento relativamente più nuovo nella sua applicazione alla malattia diabetica è l'utilizzo della chirurgia bariatrica nella terapia del diabete mellito. Ovviamente questa tipologia di trattamento deve essere utilizzato solamente nei pazienti adulti con BMI ≥ 40 kg/m² con precedente fallimento alle terapie non chirurgiche e/o nei pazienti adulti con BMI ≥ 35 kg/m² con una o più gravi comorbidità, come il diabete mellito tipo 2. In questi soggetti la chirurgia bariatrica viene considerata oggi un'efficace opzione terapeutica che permette, oltre a una riduzione a lungo termine del peso corporeo, un migliore compenso glico-metabolico. Il calo ponderale è importante per il conseguente miglioramento dell'insulino-resistenza, ma i meccanismi in gioco sono molteplici e ancora non completamente conosciuti.

Giuseppe Fatati
Presidente Fondazione ADI

Giuseppe Pipicelli
Direttore Scientifico

Nutrizione e tumori. Dalla malnutrizione alla cachessia

Giovanni Ronzani

Casa di Cura Villa Berica, Vicenza

PAROLE CHIAVE

Malnutrizione, cachessia, farmaco nutrizioni, immunonutrienti, screening tools

La malnutrizione consiste in una “alterazione dello stato nutrizionale per carenza o eccesso (o squilibrio) di calorie, proteine e altri nutrienti che determina effetti negativi sull’organismo, sulla composizione corporea, sullo stato e sulla funzionalità dei vari organi e apparati e sull’evoluzione clinica”¹.

Questa è una definizione omnicomprensiva che può valere per l’obesità (malnutrizione per eccesso) come per la denutrizione con le relative conseguenze. Tuttavia mentre per l’obesità si sono spese e si continuano a spendere fiumi di parole non solo in campo scientifico ma anche come comunicazione di massa, la malnutrizione per difetto (denutrizione) viene ritenuta una problematica di nicchia, legata prevalentemente a problemi di risorse alimentari soprattutto nel terzo mondo e nella fattispecie in Africa con abituale esibizione di foto di bambini magri e dal ventre enorme affetti da Kwashiorkor. Tale convinzione è profondamente errata e implica la sottovalutazione di un problema che, nelle nostre regioni, interessa in modo rilevante alcune fasce di popolazione e precisamente gli anziani ma soprattutto i soggetti malati. Di fatto se nell’anziano “sano” le cause di malnutrizione sono spesso legate a depressione, solitudine, problemi di masticazione, di approvvigionamento del cibo, problemi economici, disabilità, la principale causa di malnutrizione nei paesi occidentali è la malattia, soprattutto quella cronica, con percentuali variabili a seconda del tipo e della durata della stessa. In questo caso il fattore determinante non è tanto l’aumentato dispendio energetico quanto l’insufficiente introduzione di cibo

Prevalenza della malnutrizione

La prevalenza della malnutrizione in Europa varia dal 17 al 45% nei pazienti ospedalizzati e fra il 50 e l’85% dei pazienti istituzionalizzati. In Italia lo studio PIMAI (*Project Iatrogenic Malnutrition in Italy*)², il più recente e vasto studio realizzato in ambito ospedaliero, ha rilevato una prevalenza globale media di malnutrizione nel 30,7% dei pazienti, ma fino al 34,3% negli anziani (età superiore a 65 anni), più frequente nelle Unità Operative di Area Medica (37%) rispetto a quella Chirurgica (23,3%) e superiore nel sesso femminile. Nei pazienti studiati la prevalenza della malnutrizione era superiore a quella dell’obesità.

CORRISPONDENZA

Giovanni Ronzani
ronzani.g@alice.it

All'obiezione che la quasi totalità degli studi riguardano la malnutrizione in ambito ospedaliero e non nel territorio (a esclusione delle RSA), è facile controbatte che, in Europa, circa il 10% della popolazione adulta e dal 15 al 24% della popolazione anziana si ricovera ogni anno in ospedale; la progressiva riduzione dei posti letto, l'incremento delle cure domiciliari e i periodi di degenza sempre più brevi implicano che la maggior parte dei malnutriti stia, in realtà, nel territorio e che lo screening prima e la diagnosi poi di malnutrizione all'ammissione in ospedale siano indicative della malnutrizione nel territorio. Inoltre la malnutrizione, in tutti gli studi, tende a peggiorare durante la degenza. I fattori determinanti sono la mancata valutazione dell'introito alimentare, dei fabbisogni, la mancata assistenza e la rigidità degli orari dei pasti, il digiuno, la prescrizione di diete eccessivamente restrittive o inappetibili, l'uso di farmaci, l'uso prolungato di perfusioni parenterali gluco-saline, l'immobilizzazione a letto e, soprattutto, il mancato monitoraggio di peso, altezza e indice di massa corporea ^{3,4}.

Diagnosi

La diagnosi di malnutrizione è spesso difficile; la denutrizione è generalmente riferita ai macronutrienti, cioè proteine e grassi (le scorte di carboidrati dell'organismo sono modeste e stimate fra 0,2 e 0,5 kg). Tuttavia esiste anche la malnutrizione di micronutrienti cioè, convenzionalmente, di minerali e vitamine e le due forme di malnutrizione non sono necessariamente associate, anzi talora l'eccesso di macronutrienti coesiste con una carenza di micronutrienti (Junk food). La pratica medica presuppone che i deficit di specifici nutrienti siano diagnosticati clinicamente (obiettività ed esami di laboratorio). Tuttavia le forme iniziali degli stati carenziali non sono individuabili clinicamente e

solo le forme avanzate sono diagnosticabili in questo modo. Inoltre la malnutrizione non si presenta sempre nello stesso modo. In alcune forme di malnutrizione (Fig. 1), nella fattispecie la forma associata a malattia acuta, l'aspetto emaciato tipico del marasma può essere mascherato dall'edema sottocutaneo che si forma in seguito all'ipoalbuminemia. La diagnosi di malnutrizione può essere formulata, in genere, da personale esperto, sulla base di alcuni parametri da valutare globalmente (Tab. I).

L'insieme di queste considerazioni con quanto riportato nell'introduzione associato allo scarso peso che ha la nutrizione negli studi universitari delle Facoltà di Medicina e Chirurgia rende probabilmente conto della scarsa consapevolezza del problema malnutrizione nella classe medica.

Tutto ciò impone la politica dello screening per il "rischio di malnutrizione".

Conseguenze della malnutrizione

La Società Europea per la Nutrizione Clinica e il Metabolismo (ESPEN) ha ribadito con evidenza di livello A che l'impatto clinico della malnutrizione è caratterizzato da aumento delle complicanze (infezioni, ritardata guarigione delle ferite, piaghe da decubito, ecc.), da riduzione della capacità funzionale e da peggioramento della qualità di vita dei soggetti. Tutto ciò, a sua volta, determina un maggior numero di ospedalizzazioni, un aumento della durata di degenza, una mortalità e morbosità più elevate e, in definitiva, un aumento dei costi sanitari.

Le conseguenze, tuttavia, sono diverse a seconda del tipo di malnutrizione; minori nel caso di deficit energetico-proteico (marasma), come si realizza nel digiuno ove esiste uno stato di adattamento dell'organismo con risparmio di substrati; maggiori nel caso in cui

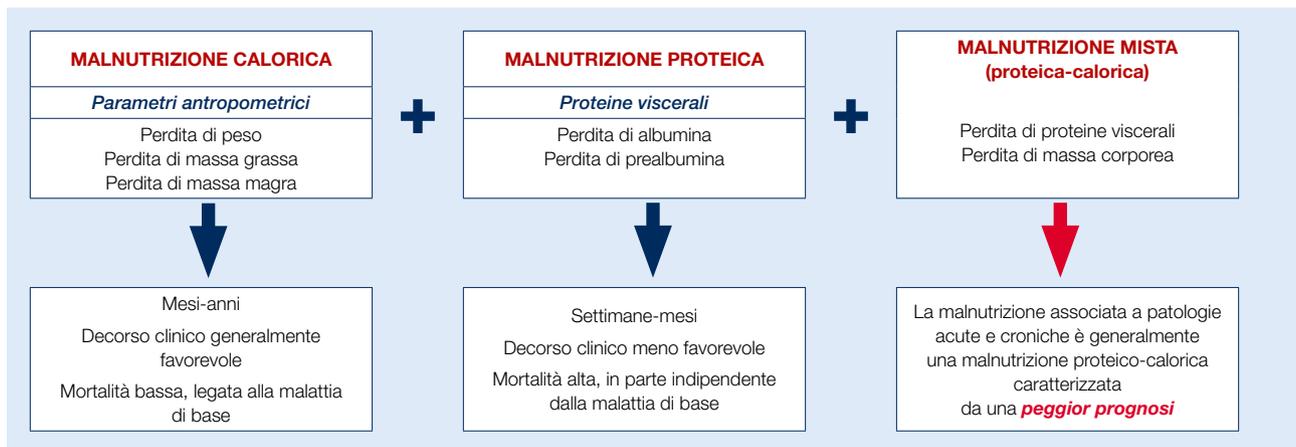


Figura 1. Malnutrizione.

Tabella I. Malnutrizione.

| Parametro | Lieve | Moderata | Grave |
|--|-------------|------------|----------|
| Valutazione clinica | 0 | 0 | 0 |
| Calo ponderale (su peso abituale*) | 5-10% | 11-20% | > 20% |
| BMI (kg/m ²) | 17-18,4 | 16-16,9 | < 16 |
| Indice creatinina/altezza | 99-80 | 79-60 | < 60 |
| Principali parametri biochimici usualmente alterati nei vari gradi di malnutrizione | | | |
| Albumina (g/dL) | 3,5-3,0 | 2,9-2,5 | < 2,5 |
| Transferrina (mg/ dL) | 150-200 | 100-149 | < 100 |
| Prealbumina (mg/dL) | 18-22 | 10-17 | < 10 |
| Proteina legante il retinolo (mg/dL) | 2,5-2,9 | 2,1-2,4 | < 2,1 |
| Linfociti/mm ³ | 1200 – 1500 | 800 – 1199 | < 800 |

* Quando non disponibile il peso abituale ci si può riferire al peso ideale: calo ponderale (su peso ideale)

10-20%

21-40%

> 40%

all'iponutrizione si associ lo stress (malattia, intervento chirurgico, ecc.), condizione in cui la mortalità è più precoce e il trattamento meno efficace.

Infine bisogna ricordare che alla malnutrizione si associano anche deficit psicologici con un progressivo deterioramento cognitivo, apatia, depressione e allettamento, che instaurano un circolo vizioso con l'anorexia e la difficoltà ad alimentarsi determinando un ulteriore peggioramento della situazione.

Malnutrizione e tumore

Nella storia naturale della malattia neoplastica compare frequentemente un'alterazione dello stato di nutrizione. Una caratteristica che differenzia la malnutrizione in corso di neoplasia da quella "comune" descritta in precedenza è la sua difficile reversibilità anche con interventi nutrizionali appropriati.

Questa caratteristica condiziona l'utilizzo del termine "cachessia neoplastica" anziché di malnutrizione associata a neoplasia. Nel 2006 a Washington un gruppo di esperti ha raggiunto un consenso sulla cachessia⁵ che è stata definita "una sindrome metabolica complessa associata a uno stato patologico concomitante e caratterizzata da perdita di massa muscolare con o senza perdita di massa grassa". Dal punto di vista clinico essa è associata ad anoressia, flogosi, insulino-resistenza, perdita di massa muscolare ed è caratterizzata, nell'adulto, da perdita di peso (corretto per la ritenzione idrica) e nel bambino da deficit di crescita (escludendo problematiche endocrine). In tal modo la diagnosi di cachessia dovrebbe prevedere una perdita di peso significativa associata ad almeno 3 delle seguenti caratteristiche: riduzione della forza all'*hand grip* (dinamometria), affaticamento, anoressia e anomalie biochimiche come anemia, ipoalbuminemia e aumento della PCR. Ciò significa che mentre

non tutti i pazienti malnutriti sono cachettici, tutti i pazienti cachettici sono, invece, malnutriti.

La cachessia potrebbe essere il risultato derivante dall'interazione fra tumore e ospite. Il tumore agirebbe sia indirettamente secernendo citochine pro infiammatorie (TNF α , IL6 ecc.), sia direttamente producendo fattori mobilizzanti i lipidi (LMF) e catabolizzanti i protidi (PIF). L'ospite, in presenza del tumore, attiverebbe sia la risposta infiammatoria sistemica, sia la risposta neuro-endocrina allo stress. Il risultato di questa interazione sarebbe la comparsa dell'anoressia, delle alterazioni della composizione corporea (con le rispettive conseguenze funzionali) e delle anomalie biomorali riscontrabili.

La cachessia neoplastica, dunque, è caratterizzata, oltre che dalla perdita di peso, da anomalie del metabolismo dei vari substrati che si possono così riassumere:

1. metabolismo glucidico: aumentata gluconeogenesi (da lattato, aminoacidi muscolari e acidi grassi liberi); aumentata produzione di acido lattico; resistenza periferica all'attività insulinica;
2. metabolismo proteico: aumentato turnover proteico con ridotta sintesi proteica muscolare ed epatica; incremento della sintesi epatica di proteine della fase acuta; aumento dei livelli sierici di fattore inducente la proteolisi (PIF); aumentato catabolismo proteico a livello del tessuto muscolare;
3. metabolismo lipidico: aumento della lipolisi, della beta ossidazione degli acidi grassi e del turnover degli acidi grassi liberi; produzione del fattore mobilizzante i lipidi (LMF) che induce lipolisi.

Storia naturale

L'anoressia e l'iperattivazione dei sistemi che portano al catabolismo proteico muscolare sono spesso pre-

coci e possono essere presenti ben prima che inizi a verificarsi una perdita di peso significativa; ciò ha portato a definire una serie di tappe, nella storia naturale del paziente con tumore. Da uno stato di “normalità” si passa a una fase di “precachessia”, caratterizzata da un’iniziale perdita di peso e, successivamente, a una fase di “cachessia” conclamata caratterizzata dalla comparsa dell’anoressia e della sindrome infiammatoria sistemica, fino alla “cachessia avanzata”, in cui la perdita di peso diventa molto importante, la massa grassa scompare totalmente ed è presente importante immunodeficienza. Tale stato prelude al decesso del paziente che si verifica, abitualmente, in un breve lasso di tempo ⁶ (Fig. 2).

Diagnosi e intervento

La storia naturale della cachessia neoplastica rafforza la necessità, già accennata in precedenza, di attuare una politica di valutazione del rischio di malnutrizione attraverso strumenti facili da utilizzare e di rapida compilazione, i cosiddetti “screening tools” per lasciare eventualmente la più complessa diagnosi di malnutrizione allo specialista con esperienza maturata sul campo. A questo scopo sono stati individuati strumenti di screening, differenti a seconda del setting considerato ⁴, da somministrare preferibilmente non a pazienti ospedalizzati (il ricovero stesso implica una condizione generale deteriorata) ma al momento della diagnosi di tumore. Il MUST è stato, in seguito, validato anche in setting diversi rispetto a quelli segnalati dall’ESPEN e validato specificamente anche per pazienti neoplastici.

Tutti questi sistemi includono la valutazione dell’indice di massa corporea (BMI), della perdita di peso involontaria (5-10%) nei 3-6 mesi precedenti lo screening

e la presenza di malattia attiva che può influenzare l’assunzione di cibo (Tabb. II-IV).

L’intervento nutrizionale, nel paziente oncologico, è differente a seconda dello stato della malattia al momento della diagnosi. È risolutivo nel caso di tumore curabile, trattato radicalmente e libero da malattia oncologica, ma con esiti dei trattamenti subiti (ad esempio gastroresezione). Negli altri casi si pone come trattamento di supporto nell’ottica di un migliore “outcome” delle cure o di un semplice miglioramento dei sintomi associati e della qualità di vita. Resta da sottolineare come il trattamento della malnutrizione in pazienti in Radio e Chemioterapia può aumentare la tolleranza alla terapia oncologica consentendone dosaggi più elevati e/o durate più prolungate.

Una valutazione a stadi della cachessia in funzione della sua storia naturale e che si basi sulla perdita di peso e su sintomi specifici correlati ai problemi metabolici coesistenti (anoressia, sazietà precoce e fatica), sembra correlare con i risultati degli studi clinici randomizzati che valutano l’effetto di supporti nutrizionali e/o farmaco nutrienti sull’outcome clinico ⁷.

Un apporto energetico adeguato per pazienti non terminali prevede 20-35 Kcal/kg di peso corporeo al giorno e un apporto proteico: 0,2-0,35 g N (1,2-2 g di proteine)/kg di peso corporeo al giorno, con una ripartizione in macronutrienti glucosio: lipidi (%) da 70:30 fino a 50:50 dato che nel paziente con cancro può essere presente un’intolleranza al glucosio e un aumento dell’ossidazione lipidica ⁸.

In fase pre-cachettica e senza sintomi di sistemici è stato dimostrato che il “Counselling dietetico”, con o senza l’uso di integratori, può essere efficace nello stabilizzare il peso corporeo; tale effetto ha indotto l’ESPEN a considerare evidenza di Grado A l’utilizzo del counselling intensivo con o senza integratori nel bloccare la perdita di peso associata al trattamento

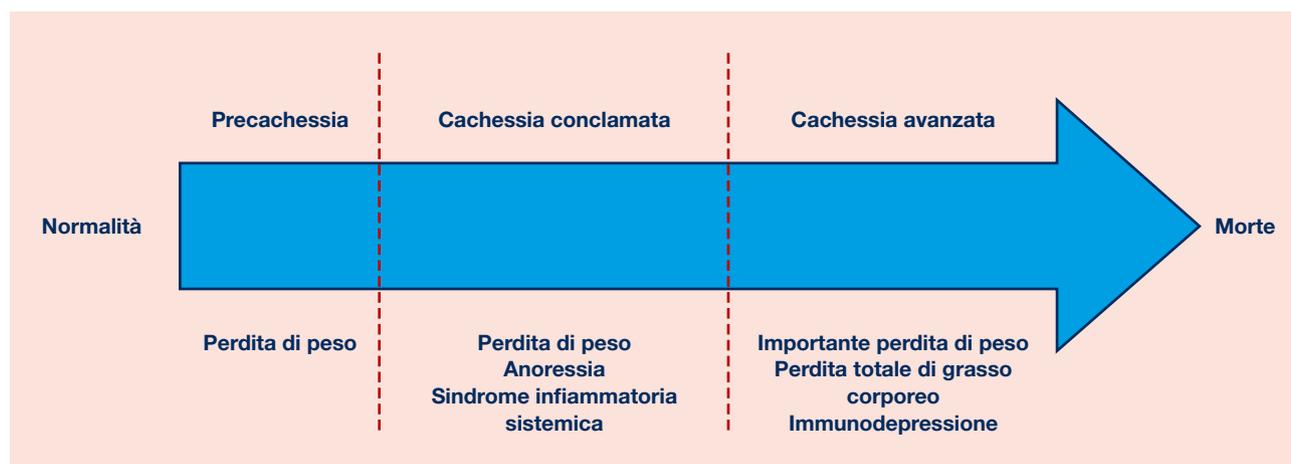
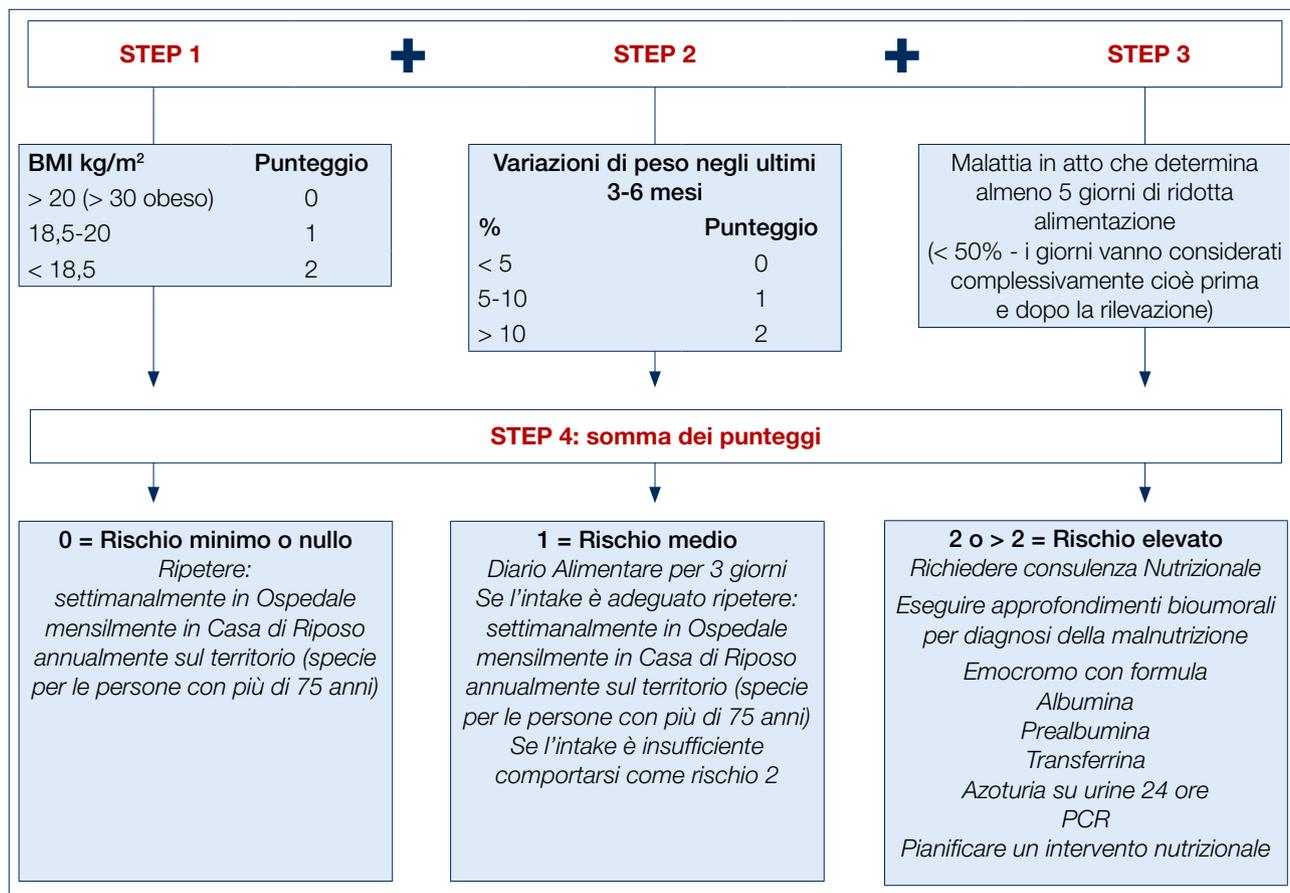


Figura 2. La storia naturale della cachessia (da Fearon, mod.) ¹⁰.

Tabella II. MUST (*Malnutrition Universal Screening Tool*).

antineoplastico, nel prevenire l'interruzione del trattamento stesso e nel favorire l'aumento dell'intake alimentare nei pazienti con cancro gastrointestinale o del capo-collo sottoposti a Radio o Chemioterapia.

L'uso di integratori orali (*Oral Nutrition Support*), in presenza di anoressia, sazietà precoce, disturbi del gusto, dell'olfatto e gastrointestinali, si scontra con le stesse difficoltà di assunzione già presenti per gli alimenti naturali. Ciò nonostante, una revisione di tutti gli studi condotti sull'uso di ONS, recentemente pubblicata dalla scuola scozzese ¹, ha evidenziato che il loro utilizzo, quando possibile, indipendentemente dalle caratteristiche specifiche degli integratori, è stato associato a un miglioramento dell'ingestione di cibo e del bilancio energetico, a un effetto variabile sul peso corporeo (interferenze per presenza di edema) e sull'outcome clinico.

In presenza di cachessia conclamata e avanzata, la letteratura non riporta alcun beneficio dal semplice intervento nutrizionale sia enterale sia parenterale ⁹. Questa scarsa efficacia della nutrizione convenzionale ha indotto a sperimentare un'integrazione nutrizionale dei pazienti con supplementi, definiti anche

farmaconutrienti o immunonutrienti, nel tentativo di modificare, al di là dell'apporto nutrizionale, anche l'ambiente metabolico dei pazienti affetti da cachessia che, come è stato detto, è il terzo fattore (oltre alla perdita di peso e all'anoressia) in grado di condizionarne l'evoluzione.

Fra i supplementi nutrizionali che hanno dimostrato una qualche attività vantaggiosa, sia in ambito di ricerca di base sia in ambito clinico, ricordiamo gli antiossidanti, gli acidi grassi a lunga catena della serie ω 3, gli aminoacidi a catena ramificata (BCAA), la L-carnitina, il beta-idrossi-beta-metilbutirrato (HMB) (Tab. V).

I meccanismi d'azione degli antiossidanti sono molteplici e una miscela di vitamine antiossidanti è risultata in grado di potenziare l'effetto del tamoxifene, del cisplatino e dell'interferone α 2b, determinando, così, un risparmio nel dosaggio del farmaco a fronte di una pari efficacia. Tuttavia molte sperimentazioni con antiossidanti soli o in combinazione non hanno portato ai risultati sperati. L'effetto di antiossidanti combinato a quello di altri agenti, singolarmente non molto efficaci nel trattamento della cachessia, sembra invece

Tabella III. NRS 2002.

| SCREENING INIZIALE | | |
|---|----|----|
| 1. Il BMI è < 20,5? | Sì | No |
| 2. Si è verificato calo ponderale negli ultimi 3 mesi? | Sì | No |
| 3. Ha mangiato meno nell'ultima settimana? | Sì | No |
| 4. Presenta patologia grave (vedi sotto)? | | |
| Se anche una sola risposta è sì passare al punto successivo | | |

| Alterazione dello stato nutrizionale | | Gravità della malattia | |
|---|---|-------------------------------|---|
| Assente Punteggio 0 | Stato nutrizionale normale | Assente Punteggio 0 | Fabbisogni nutrizionali normali |
| Lieve Punteggio 1 | Calo ponderale > 5% in 3 mesi Apporto nutrizionale 50% dei fabbisogni nell'ultima settimana | Lieve Punteggio 1 | Frattura femore: patologie croniche (cirrosi, BPCO, emodialisi, diabete, neoplasie) |
| Moderata Punteggio 2 | Calo ponderale > 5% in due mesi BMI 18,5-20,5 + condizioni generali scadute Apporto nutrizionale 25-50% dei fabbisogni nell'ultima settimana | Moderata Punteggio 2 | Chirurgia addominale maggiore, ictus, polmoniti gravi, neoplasie ematologiche |
| Severa Punteggio 3 | Calo ponderale > 5% in 1 mese (> 15% in 3 mesi) BMI < 18,5 + condizioni generali scadute Apporto nutrizionale 25-50% dei fabbisogni nell'ultima settimana | Severa Punteggio 3 | Trauma cranico, trapianto di midollo, terapia intensiva (APACHE > 10) |

| |
|---|
| Punteggio + punteggio = punteggio totale |
| Modificare il punteggio per età: se > 70 anni aggiungere 1 al punteggio totale |
| Punteggio ≥ 3: soggetto a rischio; indicato l'intervento nutrizionale |
| Punteggio < 3: re-screening settimanale del soggetto; se è programmato intervento chirurgico considerare un intervento nutrizionale preventivo per evitare lo stato di rischio associato |
| Un piano di intervento nutrizionale è indicato in tutti i pazienti che hanno: Punteggio 1: il fabbisogno proteico è aumentato ma può essere coperto con dieta o supplementazione Punteggio 2: il fabbisogno proteico è sensibilmente aumentato ma può essere soddisfatto anche con la nutrizione artificiale Punteggio 3: il catabolismo proteico e la perdita di azoto possono essere solo ridotti significativamente con la nutrizione artificiale |

offrire risultati promettenti tanto da indurre a predisporre altri studi multicentrici.

I primi studi effettuati con acidi grassi della serie ω-3 mostravano, nel trattamento del paziente neoplastico cachettico, effetti anabolici come l'aumento della massa magra, l'incremento della forza misurato con *Hand Grip* e una riduzione dei tassi plasmatici di IL-6 e PIF su vari tipi di tumore (pancreatico, polmonare, retto colico); una recente meta analisi, condotta su 5 trial clinici controllati, ha dimostrato che non esistono dati sufficienti a confermare che la supplementazione con EPA orale come singolo agente sia vantaggiosa rispetto al placebo in un contesto di tipo terapeutico. Questo scetticismo tuttavia è stato superato quando si è dimostrato che, aumentando i tassi ematici e cellulari (globuli rossi e piastrine) in ω-3, risultato ottenuto con l'infusione en-

dovenosa (bypassando il problema dell'assorbimento) piuttosto che con la somministrazione orale, gli effetti favorevoli venivano confermati; l'uso degli acidi grassi polinsaturi della serie ω-3 potrebbe, quindi, rivelarsi utile sia al mantenimento di un adeguato stato nutrizionale che al miglioramento dell'efficacia della terapia oncologica radio-chemioterapica.

Sulla base dell'osservazione che il pattern aminoacidico plasmatico dei pazienti con cancro evidenziava una riduzione dei BCAA (aminoacidi a catena ramificata) e un aumento del triptofano libero, la supplementazione per os di leucina, isoleucina e valina alla dose di circa 10-20 g/die, si è rivelata efficace nel migliorare l'anoressia (attraverso la loro capacità di ridurre con un meccanismo di trasporto competitivo l'ingresso di triptofano nel cervello e, quindi, la sintesi

Tabella IV. MNA (Mini Nutritional Assessment).

| Parte I | |
|--|--|
| Negli ultimi 3 mesi 0 = Importante calo dell'appetito 1 = Moderato calo dell'appetito 2 = Nessun calo dell'appetito | |
| Calo ponderale negli ultimi 3 mesi 0 = > 3 kg 1 = Tra 1 e 3 kg 2 = Nessun calo ponderale | |
| Mobilità? 0 = Allettato 1 = Solo spostamenti dentro l'abitazione 2 = Spostamenti anche fuori l'abitazione | |
| Presenza di stress emotivi o patologie acute negli ultimi 3 mesi 0 = Sì 1 = No | |
| Stato neuropsicologico 0 = Demenza di grado severo o depressione 1 = Demenza di grado moderato 2 = No patologie | |
| BMI 0 = Se < 19 1 = Se tra 19 e 21 2 = Se tra 21 e 23 3 = Se > 23 | |

Se maggiore o uguale a 12 non è presente rischio di malnutrizione; se inferiore passare alla valutazione dello stato di nutrizione.

di serotonina di cui esso è il precursore) e, nel contempo, favorire la sintesi proteica muscolare, a scapito dei processi di degradazione (attraverso meccanismo diretto).

Un altro intervento di tipo farmaco nutrizionale che appare promettente, nei pazienti con sindrome anoressia e cachessia, è la supplementazione con L-carnitina, aminoacido trimetilato strutturalmente simile alla colina, che facilita l'ingresso degli acidi grassi a

catena lunga nei mitocondri ove questi vengono ossidati con produzione di energia. Cuore e muscolatura sono carnitina-dipendenti, in quanto traggono buona parte dell'energia dall'ossidazione degli acidi grassi e, quindi, la carnitina potrebbe essere molto importante nel combattere i sintomi associati alla cachessia, soprattutto il sintomo "fatica" centrale nel determinare la qualità di vita dei pazienti.

HMB (*β -hydroxy- β -methylbutyrate*) è un metabolita della leucina. Studi in animali e nell'uomo hanno dimostrato che l'HMB aumenta nei soggetti sani la sintesi proteica e inibisce il catabolismo delle proteine. Una miscela di HMB arricchita di arginina e glutammina si è dimostrata in grado di aumentare la massa magra nei pazienti con cancro in fase avanzata; l'ipotesi avanzata è che l'HMB sia efficace nel ridurre il catabolismo proteico mentre arginina e glutammina possono essere responsabili dell'anabolismo proteico.

Conclusioni

In definitiva, il problema della malnutrizione nel tumore in atto ovvero della cachessia neoplastica, nonostante la crescente attenzione da parte del mondo scientifico, abbisogna ancora di una maggior consapevolezza da parte del mondo sanitario e di una migliore definizione formale così da attuare interventi multipli che debbono essere orientati individualmente sul paziente ¹⁰.

Sotto questo aspetto la "dieta" intesa nell'accezione più vasta e originaria di "stile di vita", in considerazione dell'effetto positivo dimostrato in molti studi dall'attività fisica nei confronti della sintomatologia di accompagnamento della cachessia ¹¹, conserva una sua straordinaria importanza e merita un'attenta considerazione proprio sulla base delle più recenti evidenze scientifiche.

Tabella V. Farmaconutrienti proposti.

| Nutriente | Effetti | Efficacia |
|-----------------------|--|--|
| Antiossidanti | Antiinfiammatorio antimutageno | Risultati non conclusivi |
| Ac. grassi ω 3 | Immunomodulante, antiinfiammatorio, anti angiogenetico | Risultati incoraggianti (ma non definitivi) per effetto su massa magra e citochine nonché come adiuvante alla terapia oncologica |
| BCAA | Oressizzanti | Risultati positivi sull'anoressia e meno dimostrati sull'anabolismo |
| L-Carnitina | Facilita l'ossidazione mitocondriale degli ac. grassi (antiossidante, antiinfiammatorio) | Risultati positivi sul sintomo "astenia" Da riconfermare su appetito e massa magra |
| HMB | Anabolizzante e anticatabolizzante proteico | Risultati non conclusivi (in associazione con arginina e glutammina) |

Bibliografia

- ¹ Stratton RJ, Green CJ, Elia M. *Disease-related malnutrition: an evidence-based approach to treatment*. Oxon, UK: CABI Publishing 2003, p. 3.
- ² Lucchin L, D'Amicis A, Gentile MG, et al.; the PIMAI group. *A nationally representative survey of hospital malnutrition: the Italian PIMAI (Project: Iatrogenic MAInutrition in Italy) study*. *Med J Nutr Metab* 2009;3:171-9.
- ³ Dupertuis YM. *Food intake in 1707 hospitalised patients: a prospective comprehensive hospital survey*. *Clin Nutr* 2003;22:115-23.
- ⁴ Kondrup J, Allison SP, Elia M, et al. *ESPEN guidelines for nutrition screening 2002*. *Clin Nutr* 2003;22:415-21.
- ⁵ Evans W, Morley J, Argilès J, et al. *Cachexia: a new definition*. *Clin Nutr* 2008;27:793-9.
- ⁶ Muscaritoli M, Anker SD, Argilès J, et al. *ESPEN Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics"*. *Clin Nutr* 2010;29:154-9.
- ⁷ Bozzetti F, on behalf of the SCRINIO Working Group. *A critical reappraisal of the definition of cancer cachexia and proposal for a staging system*. *Nutritional Therapy & Metabolism* 2008;26:109-17.
- ⁸ *Linee guida SINPE per la Nutrizione Artificiale Ospedaliera 2002*. *Rivista Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale* 2002;S5;S61-5.
- ⁹ Evans WK, Makuch R, Clamon GH. *Limited impact of total parenteral nutrition on nutritional status during treatment for small cell lung cancer*. *Cancer Res* 1985;45:3347-53.
- ¹⁰ Fearon K. *Cancer cachexia: developing multimodal therapy for a multidimensional problem*. *Eur J Cancer* 2008;44:1124-32.
- ¹¹ Doyle C, Kushi LH, Beyers T, et al.; Nutrition, Physical Activity and Cancer Survivorship Advisory Committee; American Cancer Society. *Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: an American Cancer guide for informed choices*. *Cancer J Clin* 2006;56:323-53.

| DA RICORDARE |
|---|
| La malnutrizione è presente anche nei paesi "ricchi" occidentali (Italia) ed è frequente negli anziani ma soprattutto nei soggetti ammalati |
| La diagnosi di malnutrizione non è sempre facile perché può interessare comparti poco visibili (vitamine, minerali) o può essere mascherata da alterazioni dei comparti liquidi corporei (edema); pertanto è importante implementare una politica di screening anche nel territorio |
| Lo screening nutrizionale comprende la rilevazione del peso, dell'altezza (che può essere anche quella riferita dal paziente), delle variazioni di peso negli ultimi 3-6 mesi e la valutazione della capacità di alimentarsi (in rapporto all'abituale) |
| Nel paziente oncologico la malnutrizione, in parallelo con l'evolversi della malattia, sfocia nella "cachessia neoplastica", sindrome complessa in cui, accanto alla perdita di massa grassa e magra, sono evidenti alterazioni del metabolismo di glucidi, lipidi e protidi ed è presente una sindrome infiammatoria sistemica |
| Alcuni nutrienti (farmaco nutrienti) si sono dimostrati efficaci nel contrastare gli aspetti metabolici della cachessia neoplastica |
| La dieta, intesa come stile di vita (nutrizione appropriata più esercizio fisico) può essere un'arma importante nel supporto al trattamento oncologico e nel migliorare la qualità di vita |

SEZIONE DI AUTOVALUTAZIONE

| |
|---|
| 1. La malnutrizione per difetto (denutrizione) è: |
| a. presente solo nei paesi “poveri” dell’Africa |
| b. praticamente assente nei paesi “ricchi” occidentali |
| c. frequente in anziani e malati anche nei paesi “ricchi” occidentali |
| d. scomparsa con la fine della 2ª guerra mondiale paesi “ricchi” occidentali |
| 2. La diagnosi di malnutrizione deve essere sospettata quando: |
| a. il paziente ha perso peso e non riesce a mangiare abbastanza a causa della malattia anche se ha un BMI normale |
| b. il paziente ha un BMI basso da sempre |
| c. l’emocromo mostra una Hb inferiore a 10 |
| d. compare la febbre e il paziente non riesce ad alzarsi |
| 3. Una considerevole quota di tumori presenta: |
| a. malnutrizione |
| b. cachessia |
| c. precachessia |
| d. una delle 3 precedenti in funzione della fase della storia naturale della malattia neoplastica |
| 4. La nutrizione nel trattamento della cachessia neoplastica: |
| a. fa guarire il paziente |
| b. non serve a nulla |
| c. può contribuire al miglioramento dell’outcome clinico, aumentare la tolleranza alla chemio e alla radioterapia e migliorare la qualità di vita |
| d. determina un effetto placebo sul paziente |

Attualità in Dietetica e Nutrizione Clinica -
Orientamenti per le moderne dinamiche clinico-assistenziali
Numero 1 • Volume 4 • Giugno 2012

Errata**LETTURE MAGISTRALI**

Proprietà nutrizionali del tè verde
G. Pipicelli, A.M. Pipicelli..... 9

Gli integratori alimentari
G. Pipicelli, A.M. Pipicelli..... 11

Le proprietà nutrizionali del pesce azzurro
G. Pipicelli, A.M. Pipicelli..... 15

Corrige**APPROFONDIMENTI E NOTIZIE**

Proprietà nutrizionali del tè verde
G. Pipicelli, A.M. Pipicelli..... 9

Gli integratori alimentari
G. Pipicelli, A.M. Pipicelli..... 11

Le proprietà nutrizionali del pesce azzurro
G. Pipicelli, A.M. Pipicelli..... 15

Mario Parillo

AORN "Sant'Anna e San Sebastiano",
Caserta

PAROLE CHIAVE

Sindrome metabolica, dieta ipocalorica, grassi,
indice glicemico

La sindrome metabolica e l'approccio nutrizionale

Da circa 80 anni diversi autori ipotizzavano la possibilità che l'associazione tra più fattori di rischio cardiovascolari, che non includesse il colesterolo, potesse essere alla base di una sindrome caratterizzata da un'alta mortalità cardiovascolare. Tra i primi a formulare su base scientifica una tale ipotesi è stato un gruppo di ricercatori italiani che propose la definizione di una sindrome plurimetabolica del tutto simile a quella che in seguito sarebbe diventata la sindrome metabolica (SM)¹. La nascita ufficiale di questa sindrome, però, risale alla Banting Lecture del 1988, nel corso del Congresso annuale dell'*American Diabetes Association*, quando Reaven descrisse la sindrome X: insulino-resistenza, iperglicemia, ipertensione, bassi livelli di colesterolo-HDL, e ipertrigliceridemia, ipotizzando che il substrato fisiopatologico di questa sindrome fosse rappresentato dall'insulino-resistenza (va rilevato che Reaven non menzionò tra i componenti della sindrome l'obesità). Questi dati hanno evidenziato il ruolo primario dell'insulino-resistenza per la definizione della SM. Questo creava, però, notevoli problemi da un punto di vista clinico in quanto la misurazione dell'insulino-resistenza basata sulla determinazione dell'insulinemia non è né molto riproducibile in diversi laboratori, né facilmente attuabile nella pratica clinica.

Nel 2001 l'*Adult Treatment Panel III (ATP III)* del *National Cholesterol Education Program* degli Stati Uniti per facilitare la diagnosi clinica della sindrome ha suggerito dei nuovi criteri in cui la valutazione dell'insulino-resistenza non è più inclusa. Con questi criteri qualsiasi medico con l'esame clinico e alcuni comuni esami di laboratorio (glicemia, trigliceridi e colesterolo-HDL) può fare diagnosi di SM. Questi criteri sono stati più recentemente aggiornati. In particolare nelle ultime raccomandazioni per la diagnosi di SM si fa una distinzione per la circonferenza vita per le diverse etnie (Tab. I). Per gli europei il cut off di 80 cm per le donne e 94 cm per gli uomini, indica un aumentato rischio mentre 88 cm per le donne e 102 cm per gli uomini un rischio molto elevato¹.

Perché è importante diagnosticare la sindrome metabolica?

Perché la SM si associa a un aumentato rischio sia di diabete sia di malattie cardiovascolari. Che questi soggetti abbiano una più alta inciden-

CORRISPONDENZA

Mario Parillo
mparill@tin.it

Tabella I. Criteri per la diagnosi della SM.

| |
|--|
| Tre o più delle seguenti caratteristiche: |
| circonferenza addominale ≥102 cm uomini ≥ 88 cm donne |
| trigliceridi ≥ 150 mg/dl HDL < 40 mg/dl uomini < 50 mg/dl donne |
| pressione arteriosa ≥ 130/85 mmHg o trattamento farmacologico in corso |
| glicemia a digiuno ≥ 100 mg/dl |

za di diabete non sorprende poiché l'alterata glicemia a digiuno o la ridotta tolleranza al glucosio, fattori altamente predittivi di diabete, sono componenti della sindrome. Numerosi sono gli studi che hanno evidenziato anche un'aumentata incidenza di malattie cardiovascolari in soggetti con SM, anche se alcuni studi non hanno confermato questo risultato. In particolare il rischio relativo per eventi cardiovascolari tra individui con e senza SM nei diversi studi varia da 1,4 a 5,0. Particolarmente interessanti sono i dati del NANHES III dove la prevalenza di coronaropatia era dell'8% nei pazienti diabetici senza SM, del 14% nei non diabetici con SM e del 19% nei pazienti con diabete e SM, a suggerire quindi che anche nei diabetici la presenza di SM ha un valore prognostico importante.

Come è stato già detto precedentemente l'insulino-resistenza è il fattore etiologico della SM.

Il trattamento della SM deve quindi essere mirato:

- 1) a migliorare l'insulino-resistenza;
- 2) a correggere/prevenire le alterazioni metaboliche e cardiovascolari associate, attraverso l'adozione di scelte alimentari corrette e di uno stile di vita più sano.

Peso corporeo e attività fisica

Il primo obiettivo di una modifica dello stile di vita in presenza della SM è quello di ridurre il peso corporeo attraverso l'adozione di un regime dietetico a bassa densità energetica (ipocalorico) e l'incremento dell'attività fisica.

Molti studi dimostrano che il miglioramento dell'insulino-sensibilità ottenuto con una riduzione del peso corporeo è compreso tra il 30 e il 60%, quindi di entità sicuramente maggiore di quello raggiungibile con un approccio farmacologico. Gli effetti positivi conseguenti alla riduzione del peso corporeo normalmente continuano fino a quando si mantiene la riduzione del sovrappeso; c'è, però molto scetticismo circa la possibilità di indurre modifiche dello stile di vita in soggetti sedentari in sovrappeso, tali da consentire il raggiun-

gimento di un calo ponderale stabile e duraturo. Recentemente due studi d'intervento, il *Finnish Diabetes Prevention Study* e il *Diabetes Prevention Program* (DPP), hanno dimostrato in modo chiaro che popolazioni di diversi paesi, etnicamente differenti e con un diverso background socioeconomico, se adeguatamente motivate e supportate, possono modificare le loro abitudini alimentari e il livello di esercizio fisico, efficaci a prevenire il diabete, anche quando esse non sono drastiche, in modo da essere sostenibili negli anni. Questi studi hanno dimostrato che la riduzione ponderale, migliorando l'insulino-sensibilità, può prevenire la comparsa di diabete e che l'entità del calo ponderale richiesta non è elevata; è sufficiente infatti, una riduzione del 5-7% rispetto al peso iniziale, un valore molto più basso di quello che in passato era ritenuto clinicamente significativo. Nei due studi il drop-out era limitato al 9% nel gruppo d'intervento (valore solo di poco superiore al 7% osservato nel gruppo di controllo) pertanto, la maggior parte del campione riusciva a modificare le sue abitudini di vita.

Anche l'attività fisica è in grado di migliorare la SM. L'importanza dell'esercizio fisico nella prevenzione del diabete è stata confermata da vari studi di intervento: nel Da Qing study l'incidenza di diabete tipo 2 si riduceva del 46% nel gruppo che praticava esercizio fisico; nello studio finlandese, il *Diabetes Prevention Study*, nel gruppo di intervento che raggiungeva l'obiettivo prefissato di attività fisica (un esercizio moderato per almeno 30 minuti al giorno, anche il semplice camminare a passo svelto) il rischio di sviluppo di diabete era di 0,3 rispetto al gruppo di controllo. Risultati simili si osservano anche nel *Diabetes Prevention Program study*²³.

Gli effetti benefici dell'esercizio fisico sulla prevenzione del diabete possono essere mediati da un'influenza diretta sull'insulino-sensibilità o da un decremento del peso corporeo. Esistono, infatti, chiare evidenze che l'attività fisica di per sé migliora l'insulino-resistenza sia in individui normali che diabetici, e, in alcuni casi aiuta a perdere peso se l'introito energetico è controllato⁴⁵.

Dieta ipocalorica ipolipidica o ipoglicidica: effetti sulla perdita di peso

Negli ultimi anni grande successo commerciale stanno avendo le diete iperproteiche drasticamente ipoglicidiche (tipo Atkins, Dukan). Queste diete sono caratterizzate da una restrizione nella dieta della quota dei carboidrati (CHO) a meno di 30 g/die e un consumo ad libitum di carne, burro e altri prodotti ricchi in grassi.

Una revisione della letteratura degli studi che hanno utilizzato diete ristrette in CHO hanno evidenziato che la riduzione ponderale raggiunta con questo tipo di dieta è comunque sempre dovuta alla restrizione calorica secondaria alla riduzione dei carboidrati.

Nel 2003, tre studi, randomizzati, hanno valutato gli effetti a medio-lungo termine di diete ristrette in CHO. Nel primo studio 132 obesi, di cui il 39% affetto da diabete tipo 2 e 43% da SM, erano randomizzati a seguire una dieta ristretta ad libitum in CHO o ristretta in grassi per sei mesi. Dopo 6 mesi il gruppo trattato con la dieta povera in CHO perdeva 3,9 kg in più rispetto al gruppo in trattamento dietetico ristretto in grassi ma tale differenza non si osservava dopo 12 mesi. Nell'altro studio di 6 mesi, condotto su 53 donne obese sottoposte in modo random a uno dei due trattamenti dietetici, dopo 6 mesi la dieta ristretta in carboidrati ancora una volta risultava più efficace a ridurre il peso (8,5 vs. 3,9 kg). Il terzo studio ha confrontato in 63 soggetti non diabetici la dieta di Atkins e una dieta ristretta in calorie che derivava il 25% delle calorie totali giornaliere dai grassi, il 15% dalle proteine e 60% dai CHO. Dopo 6 mesi il calo ponderale era maggiore nel gruppo con restrizione dei CHO ma ancora una volta dopo 12 mesi la differenza fra i due gruppi scompariva. Questi dati confermati anche più recentemente da altri studi, dimostrano che nel breve termine (primi mesi di dieta) la dieta drasticamente ipoglicidica produce una maggiore perdita di peso, ma che nel lungo termine questa differenza viene persa. Nel lungo termine la diversa composizione delle diete non è più importante e la perdita di peso dipende solo dal contenuto calorico della dieta e dall'aderenza alla dieta.

Un approccio che negli ultimi anni si sta dimostrando efficace sulla perdita di peso anche in soggetti con SM è rappresentato dalla dieta con un contenuto in carboidrati intorno al 50% ma con basso indice glicemico, utilizzando quindi alimenti ricchi in carboidrati ma con basso indice glicemico (per esempio pasta, legumi, frutta). Questo tipo di dieta ha dimostrato un'efficacia simile alle diete drasticamente ipoglicidiche ma una maggiore compliance a lungo termine senza effetti collaterali (quali chetosi) ⁶⁷.

Le fibre possono essere utili nel trattamento dell'obesità associata alla SM per i loro effetti sul senso della sazietà e per gli effetti metabolici. Le fibre infatti con il loro effetto massa hanno un potere saziante che può essere utilizzato per aumentare l'aderenza alla dieta del paziente. Inoltre abbiamo visto come le fibre annullano alcuni degli effetti negativi dei carboidrati sul metabolismo glicidico. D'altra parte mancano studi controllati che abbiano dimostrato un'efficacia sulla perdita di peso e sul controllo metabolico a lungo tempo. Tuttavia sono pochi anche gli studi controllati

che hanno valutato l'effetto di diete ipocaloriche e naturalmente ricche in fibre sul peso corporeo.

È certo, comunque, che per avere dei risultati più attendibili sono necessari studi con un maggiore numero di pazienti, di più lunga durata e in cui tutte le variabili, in particolare l'aderenza alla dieta, e l'attività fisica vengono attentamente monitorizzate.

Effetti della composizione della dieta sull'insulino-sensibilità

Mentre sull'importanza della perdita di peso e sull'apporto calorico della dieta c'è un consenso quasi unanime, sulla composizione ideale della dieta ipocalorica ci sono opinioni contrastanti.

L'insulino-resistenza può essere influenzata non solo dall'introito energetico totale, ma anche dalla composizione della dieta (Tab. II). A questo riguardo di grande interesse sono gli effetti specifici della qualità dei grassi della dieta, come è chiaramente evidenziato da studi su animali nei quali una dieta ricca in grassi saturi è in grado di indurre insulino-resistenza. Nell'uomo una dimostrazione indiretta di tale effetto è data dal riscontro in diversi studi epidemiologici di una associazione tra elevata assunzione di grassi saturi e ridotta azione dell'insulina.

Queste correlazioni sono in gran parte mediate dal peso corporeo, in quanto una dieta ricca in grassi predispone al sovrappeso. Questa complessa problematica inerente gli effetti dei grassi della dieta sull'insulino-sensibilità, ha ricevuto un importante impulso da un recente studio di intervento multicentrico, il KANWU Study, che è uno studio di intervento che ha valutato l'effetto dei grassi della dieta sull'insulino-sensibilità usando metodologie adeguate e un campione di grandezza sufficiente. Questo studio è stato condotto su 162 soggetti sani reclutati in 5 paesi, che erano assegnati in modo casuale a una dieta ricca in grassi animali (acidi grassi saturi, il principale condimento era rappresentato dal burro) o ricca in grassi vegetali (il principale condimento era rappresentato dall'olio di oliva ricco in acidi grassi monoinsaturi), entrambe simili per tutti gli altri costituenti. I risultati di

Tabella II. Influenza della composizione della dieta sull'insulino-resistenza.

| | Insulino-sensibilità |
|----------------------------------|-----------------------------|
| Grassi totali | ↓ (soglia?) |
| Grassi saturi | ↓↓ |
| Fibre e/o basso indice glicemico | ↑↑ |
| Alcool | ↑ |
| NaCl | ↓ |

questo studio dimostrano che i grassi animali (saturi) peggiorano l'insulino-sensibilità (-10%, $p = 0,03$) mentre quelli monoinsaturi (l'olio di oliva) non la influenzano. Questo studio ha dimostrato anche che quando l'introito di grassi totali della dieta era alto (> 37% delle calorie totali), l'effetto della qualità dei grassi sull'insulino-sensibilità scompariva mentre nel gruppo che consumava una quantità moderata di grassi (< 37% delle calorie totali) l'effetto del tipo di grasso utilizzato sulla sensibilità insulinica veniva amplificato, la differenza tra le due diete era ancora più netta (20,3%, $p < 0,03$)⁸.

Ci sono alcuni componenti della dieta, oltre ai grassi, per i quali è stata dimostrata una qualche capacità di influenzare l'insulino-sensibilità. Tra questi componenti dietetici va menzionato l'alcool per il quale ci sono alcune indicazioni che sarebbe vantaggioso se consumato in quantità moderata, mentre se assunto in quantità superiori ai 30 g/die diventa dannoso per la sensibilità insulinica. È stato poi suggerito che un elevato consumo di sale può peggiorare l'insulino-sensibilità ma i dati disponibili non sono pienamente convincenti.

Per quanto riguarda l'effetto dei carboidrati della dieta sull'insulino-sensibilità, gli studi della letteratura che hanno confrontato l'effetto di quantità di carboidrati, variabili dal 40 al 60% delle calorie giornaliere, quantità abitualmente consumate dalla popolazione generale, rispetto a una dieta ricca in monoinsaturi, hanno dimostrato che la dieta ad alto contenuto in CHO non solo peggiora la sensibilità insulinica ma induce anche un aumento della glicemia postprandiale, dei trigliceridi plasmatici a digiuno e nel periodo postprandiale e una diminuzione dei livelli delle HDL. Tuttavia se la dieta ricca in carboidrati è composta da alimenti particolarmente ricchi in fibre vegetali solubili (legumi, ortaggi e frutta) piuttosto che da alimenti amidacei (pane, pasta e patate) gli effetti metabolici sono diversi. Sebbene i pochi studi di intervento presenti in letteratura non hanno dimostrato un miglioramento della sensibilità insulinica in soggetti trattati con diete ricche in fibre solubili e a basso indice glicemico (IG) un sempre crescente numero di studi prospettici ha invece dimostrato i loro effetti benefici sui fattori di rischio associati all'insulino-resistenza e allo sviluppo di diabete tipo 2.

Conclusioni

Le modifiche dello stile di vita rappresentano la principale terapia della SM. La perdita di peso deve essere l'obiettivo principale. È quindi essenziale incrementare l'attività fisica di tipo aerobico e instaurare un regime dietetico ipocalorico. La composizione della dieta ipocalorica assume particolare importanza in quanto deve portare a un miglioramento della

sensibilità insulinica. Considerando che lo stile alimentare dovrà essere seguito per tutta la vita è essenziale che la dieta sia quanto più possibile compatibile con una piacevole vita sociale. Poiché nessun tipo di dieta si è dimostrata più efficace sulla la perdita di peso sul lungo termine l'alimentazione dovrà essere ipolipidica, con restrizione principalmente dei grassi saturi, con una lieve riduzione del contenuto in carboidrati (50%) che dovranno essere principalmente a basso indice glicemico e ricchi in fibre. In particolare, a questi vanno aggiunti due importanti suggerimenti: limitare l'apporto di sale e ridurre il consumo di alcool.

Tra gli alimenti amidacei vanno preferiti quelli ricchi in fibre e a basso indice glicemico (legumi, ortaggi, frutta, pasta e riso parboiled), vanno invece evitati il pane e le patate perché ad alto indice glicemico. Tra i secondi piatti preferire il pesce e le carni meno grasse e moderare il consumo di uova, latticini e formaggi. Bevande a basso contenuto alcolico quali vino e birra e bibite light possono essere assunte con moderazione, al contrario i superalcolici, i succhi di frutta con aggiunta di zucchero, i dolci e i condimenti a base di panna, formaggi, creme e maionese vanno consumati solo occasionalmente.

Bibliografia

- 1 Grundy SM, Cleeman JI, Daniel SR, et al. *Diagnosis and management of the metabolic syndrome*. Circulation 2005;112:1-18.
- 2 Tuomilehto J, Undström J, Eriksson JG, et al.; for the Finnish Diabetes Prevention Study Group. *Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance*. N Engl J Med 2001;344:1343-50.
- 3 Diabetes Prevention Program Research Group. *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin*. N Engl J Med 2002;346:393-403.
- 4 Boil NG, Haddad E, Wells KGA, et al. *Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis of controlled clinical trials*. JAMA 2001;286:1218-27.
- 5 Pan X-P, Li G-W, Hu Y-H, et al. *Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study*. Diabetes Care 1997;20:537.
- 6 Parillo M, Licenziati MR, Vacca M, et al. *Metabolic changes after hypocaloric, low glycemic index diet in obese children*. J Endoc Investigation 2012;35:629-33.
- 7 Thomas DE, Elliott EJ, Baur L. *Low glycaemic index or low glycaemic load diets for overweight and obesity*. Cochrane Database Syst Rev 2007 Jul 18;(3):CD005105.
- 8 Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, et al. *Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: the KANWU study*. Diabetologia 2001;44:312-6.

| DA RICORDARE |
|---|
| Perdita di peso di almeno 5-7% del peso corporeo |
| Riduzione apporto grassi saturi |
| Utilizzo di alimenti a basso indice glicemico (pasta, legumi, frutta, orzo) |
| Riduzione apporto di alcool |
| Aumento attività fisica aerobica |

SEZIONE DI AUTOVALUTAZIONE

| |
|--|
| 1. La SM ha una rilevanza clinica in quanto associata a: |
| a. ridotta probabilità di sviluppo di microangiopatia diabetica |
| b. aumentato rischio di sviluppo di diabete di tipo 2 |
| c. aumentato rischio di sviluppo di malattia cardiovascolare su base aterosclerotica |
| d. aumentato rischio di sviluppo di diabete di tipo 2 e di malattia cardiovascolare su base aterosclerotica |
| e. ridotta probabilità di decesso per ictus |
| 2. Secondo le linee guida dell'ATP III la diagnosi di SM posta se sono presenti almeno 3 dei seguenti 5 elementi (1 sola risposta è corretta): |
| a. obesità addominale, aumento dei trigliceridi (≥ 150 mg/dl), riduzione del colesterolo-HDL (< 40 mg/dl nei maschi, < 50 mg/dl nelle donne), PA $> 140/90$ mmHg, iperglicemia |
| b. obesità (BMI ≥ 30 kg/m ²), ipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dl), riduzione del colesterolo-HDL (< 40 mg/dl nei maschi, < 50 mg/dl nelle donne) PA $\geq 130/80$ mmHg, iperglicemia |
| c. obesità addominale, aumento dei trigliceridi (≥ 150 mg/dl), riduzione del colesterolo-HDL (< 40 mg/dl nei maschi, < 50 mg/dl nelle donne), PA $\geq 130/\geq 85$ mmHg, glicemia > 100 mg/dl |
| d. obesità addominale, aumento dei trigliceridi (≥ 180 mg/dl), riduzione del colesterolo-HDL (< 40 mg/dl nei maschi, < 50 mg/dl nelle donne), PA $\geq 140/90$ mmHg, iperglicemia |
| e. obesità addominale, aumento dei trigliceridi (≥ 180 mg/dl), riduzione del colesterolo-HDL (< 40 mg/dl nei maschi, < 50 mg/dl nelle donne), PA $\geq 140/90$ mmHg, iperglicemia |
| 3. La quota di carboidrati raccomandata nella dieta è: |
| a. $> 60\%$ e $< 80\%$ dell'energia totale giornaliera |
| b. $< 40\%$ dell'energia totale giornaliera |
| c. 45-60% dell'energia totale giornaliera |
| d. $< 30\%$ dell'energia totale giornaliera |
| 4. La quota di grassi saturi della dieta raccomandata è: |
| a. $> 10\%$ dell'energia totale giornaliera |
| b. tra 10 e 15% dell'energia totale giornaliera |
| c. $\leq 10\%$ dell'energia totale giornaliera |
| d. $\leq 10\%$ dell'energia totale giornaliera in un individuo con normali livelli di colesterolo-LDL e $< 8\%$ in presenza di livelli alti di colesterolo-LDL |

La chirurgia bariatrica nella terapia del diabete

Claudio Tubili*,
Simona Gianni*,
Francesca Alessandrini**,
Maria Grazia Carbonelli**

* UOS Diabetologia con DH;
** UOSD Dietologia e Nutrizione,
AO "S. Camillo-Forlanini", Roma

PAROLE CHIAVE

Diabesity, chirurgia bariatrica, terapia del diabete, diabete mellito, chirurgia metabolica

Introduzione

L'obesità e il diabete tipo 2 (DMT2) sono due malattie croniche associate a complesse disfunzioni metaboliche che aumentano la morbilità e la mortalità dei pazienti. Il drammatico aumento della prevalenza di obesità e diabete è diventato uno dei più importanti problemi di salute pubblica globale e richiede urgentemente attenzione dai governi, dal servizio sanitario e dalla comunità medica. Continui sforzi a livello di popolazione sono essenziali per prevenirne l'insorgenza e sono necessari trattamenti efficaci per chi ha già sviluppato la malattia. In aggiunta agli approcci medici e comportamentali, i vari tipi di chirurgia gastrointestinale, originariamente sviluppata per trattare l'obesità morbigena (chirurgia bariatrica), costituiscono una potente opzione per migliorare il diabete in pazienti gravemente obesi, normalizzando spesso i livelli di glicemia, riducendo o evitando la necessità di farmaci e fornendo un approccio potenzialmente conveniente (costi-efficacia) per trattare questa patologia. Per questo negli ultimi anni si parla di chirurgia metabolica intendendo il trattamento dell'obesità e del diabete con la chirurgia bariatrica. La chirurgia metabolica è un trattamento appropriato per persone con DMT2 e obesi che non hanno raggiunto i risultati soddisfacenti con il trattamento medico specialmente quando presenti altre importanti comorbidità. La chirurgia dovrebbe essere presa in considerazione in persone che hanno il DMT2 e un indice di massa corporea (BMI) di 35 o superiore, e considerata come un'opzione di trattamento alternativo in pazienti con un BMI tra 30 e 35, quando il diabete non può essere adeguatamente controllato con un regime medico ottimale, specialmente in presenza di altri importanti rischi per malattie cardiovascolari. La chirurgia bariatrica per il DMT2 deve essere effettuata seguendo le linee guida nazionali e internazionali di riferimento. È necessaria un'analisi multidisciplinare appropriata per la scelta della procedura con particolare attenzione all'educazione del paziente e al follow-up senza dimenticare la valutazione del rischio chirurgico. Linee guida nazionali per la chirurgia bariatrica in persone con DMT2 e BMI ≥ 35 devono ancora essere sviluppate e promulgate. La morbilità e mortalità associate alla chirurgia bariatrica sono generalmente basse, simile alla ben accettata operazione per la rimozione della colecisti o calcoli biliari. La chirurgia bariatrica in pazienti severamente obesi con DMT2 ha molteplici benefici sulla salute incluso una

CORRISPONDENZA

Claudio Tubili
CTubili@scamilloforlanini.rm.it



Figura 1. Andamento della prevalenza del diabete in Italia (2001-2011).

riduzione di tutte le cause di mortalità. Sarebbe opportuno istituire un registro nazionale di tutte le persone che hanno subito un intervento di chirurgia bariatrica per permettere di assicurare una cura di qualità al paziente e monitorare i risultati a breve e a lungo termine. Per ottimizzare in futuro l'uso della chirurgia bariatrica come una modalità terapeutica per il DMT2 sono necessarie ulteriori ricerche. In realtà, la perdita di peso è solo uno dei risultati della chirurgia bariatrica e può essere associata ad altri sostanziali benefici per la salute inclusi miglioramento o normalizzazione dell'iperglicemia, iperlipidemia, pressione arteriosa, apnea ostruttiva notturna e miglioramento della qualità di vita. Visti i vari benefici della perdita di peso e la crescente evidenza che alcuni tipi di chirurgia bariatrica provocano variazioni metaboliche che non possono essere spiegate completamente dalla sola perdita di peso, il nome di chirurgia "bario-metabolica" si sta rivelando più appropriato. La procedura bariatrica ha come obiettivo la riduzione e il mantenimento del peso attraverso l'alterazione del bilancio energetico, in primis riducendo l'assunzione di cibo e modificando poi i cambiamenti fisiologici che portano all'aumento di peso. In aggiunta alla perdita di peso sembra ci siano anche benefici metabolici indipendenti, associati agli effetti di incretine e possibili altri ormoni e cambiamenti neurologici. Questo spiega i rapidi e sostanziali miglioramenti nel controllo glicemico raggiunti in pochi giorni da un intervento di by-pass gastrico prima dell'insorgenza di una significativa perdita di peso ¹.

La diabetesity

I dati ISTAT del 2011 indicano che è diabetico il 4,9% degli italiani (5% delle donne e 4,7% degli uomini), pari a quasi 3.000.000 di persone. Nel grafico (Fig. 1) sono riportati sia i valori grezzi della prevalenza del diabete in Italia (linea blu), sia quelli standardizzati (linea verde), che tengono cioè conto del cambiamento nella composizione per età e sesso della popolazione italiana nel corso degli anni. La prevalenza standardizzata è aumentata dal 3,9% nel 2001 al 4,5% nel 2011. La prevalenza del diabete per anno è stata standardizzata per sesso ed età (popolazione di riferimento: Italia 2001, stima ISTAT 57.844.017 residenti). La prevalenza del diabete aumenta con l'età fino a raggiungere il 19,5% nelle persone con età uguale o superiore ai 75 anni. Per quanto riguarda la distribuzione geografica (Fig. 2) la prevalenza è più alta nel Sud e nelle Isole, con un valore del 6%, seguita dal Centro con il 5,1% e dal Nord con il 4,0%. I dati di prevalenza per area geografica e per regione non sono standardizzati, quindi le differenze osservate potrebbero dipendere da una diversa composizione per età della popolazione nelle diverse aree geografiche. Tuttavia elaborazioni effettuate sui dati del 2005 mostrano che le differenze permangono anche dopo la standardizzazione. Secondo i dati del sistema di sorveglianza PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia, attivo dal 2006 su iniziativa del Ministero della Salute, Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute dell'ISS e Regioni) relativi al pool di Asl partecipanti

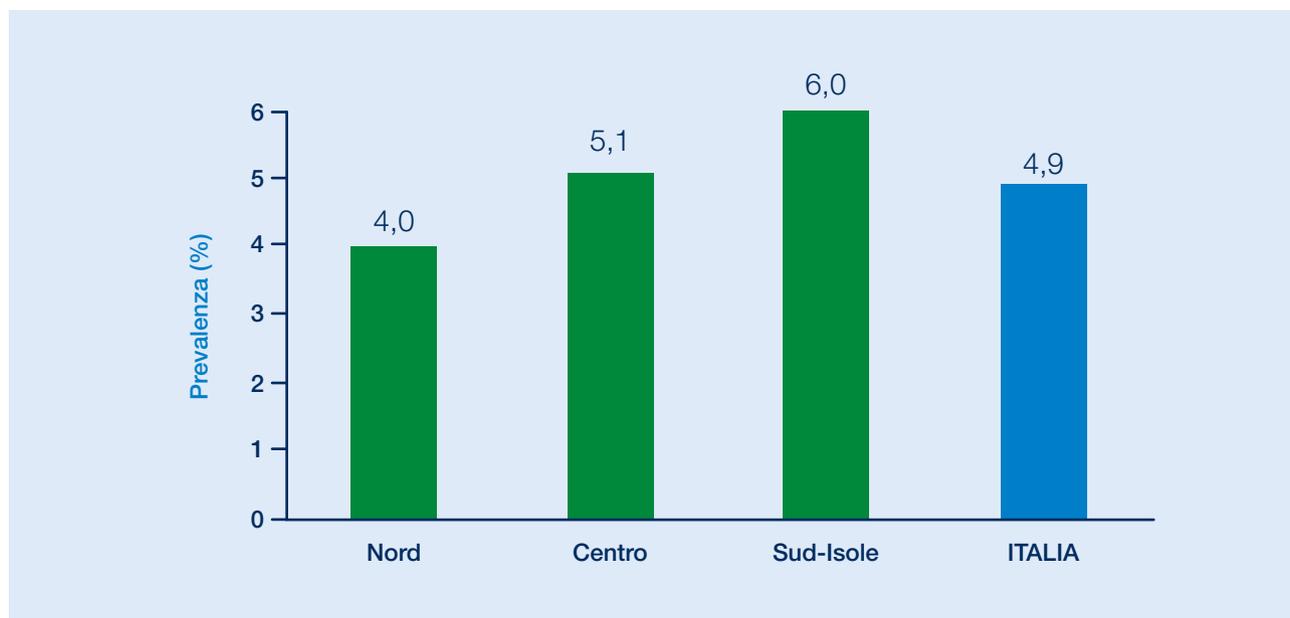


Figura 2. Prevalenza del diabete per area geografica.

dal 2007 al 2009, la prevalenza del diabete è pari al 5%. L'analisi per macroaree geografiche evidenzia un gradiente significativo fra Nord (4%), Centro (5%) e Sud/Isola (6%). Nella provincia di Bolzano si registra il valore più basso (2%), mentre in Basilicata quello più alto (10%), con differenze statisticamente significative rispetto al valore medio del pool di Asl. La prevalenza di diabete cresce con l'età: nella fascia 50-69 anni circa una persona su otto (12%) ha dichiarato di avere una diagnosi di diabete (Fig. 3). La prevalenza risulta più alta nelle persone senza alcun titolo di studio o

con la sola licenza elementare (15%) e in quelle con molte difficoltà economiche percepite (9%). Un'analisi multivariata, che considera la presenza di tutte le variabili sociodemografiche indicate, ha confermato l'associazione significativa del diabete con l'età più elevata, il basso livello di istruzione e la presenza di molte difficoltà economiche².

Oltre all'invecchiamento della popolazione, l'epidemia di diabete è da attribuire all'incremento del numero di persone obese, dovuto alla progressiva riduzione dell'attività fisica e al cambiamento delle abitudini alimentari.

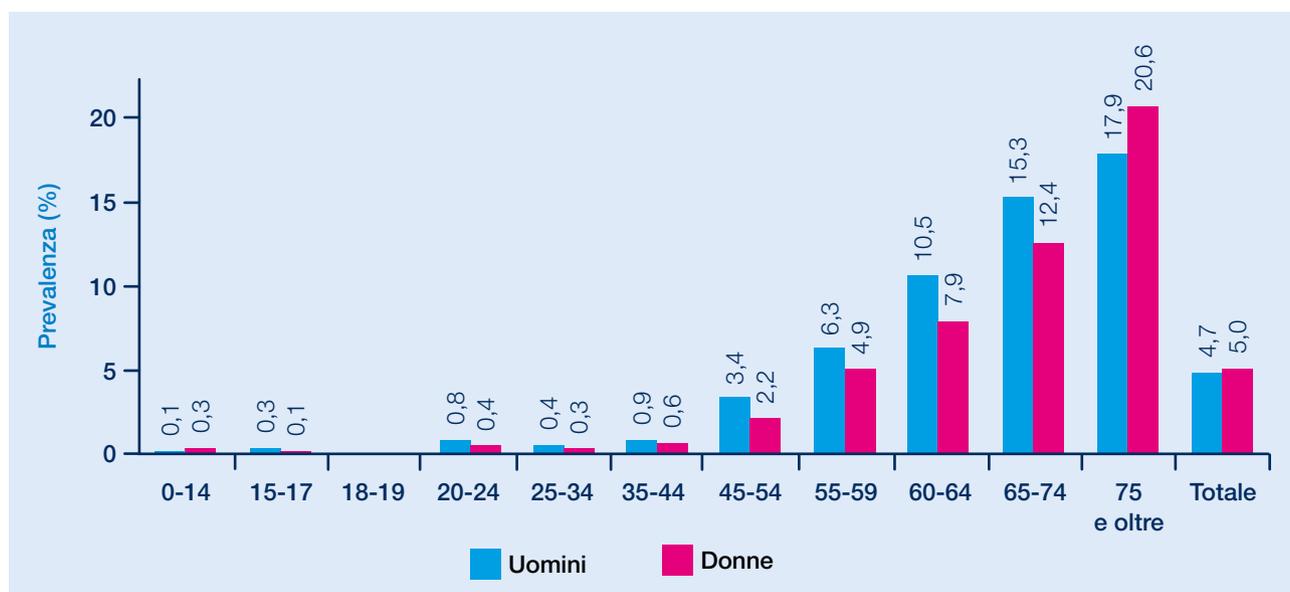


Figura 3. Prevalenza del diabete per sesso e fasce di età.

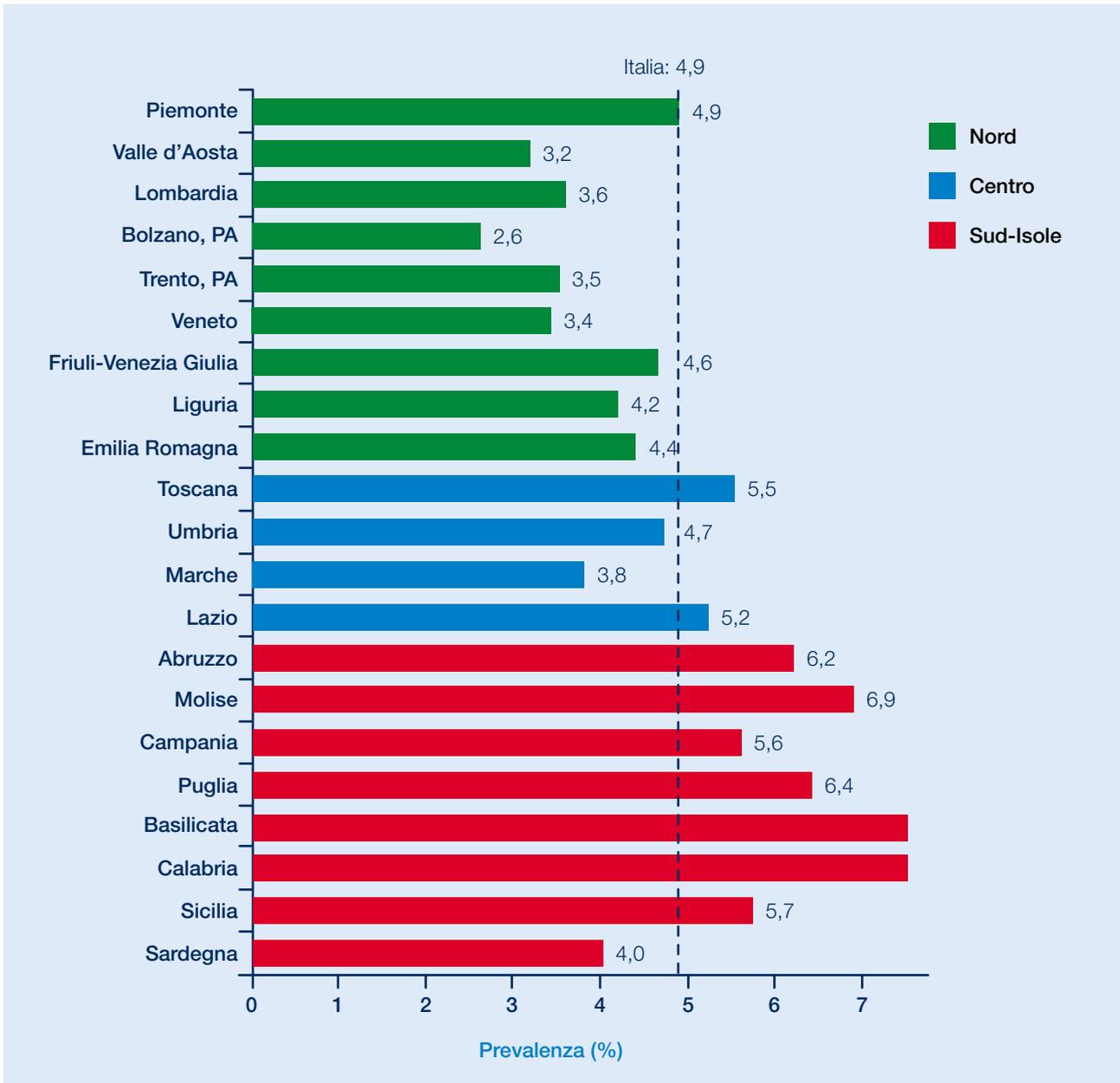


Figura 4. Prevalenza del diabete nelle regioni italiane.

Studi epidemiologici americani (NHANES) hanno dimostrato un rilevante incremento della prevalenza di obesità e sovrappeso; nel 1995 si stimavano circa 200 milioni di persone obese nel mondo; solo 7 anni più tardi erano circa 315 milioni e oggi circa 1,7 miliardi³. Sta inoltre emergendo, come problema sempre più rilevante, l'obesità infantile, che oggi colpisce in Europa circa 5 milioni di bambini in età scolare, con un incremento di 250.000 casi all'anno. Tale fenomeno si associa alla comparsa del DMT2 anche in età infantile e adolescenziale⁴. Il 60-90% dei pazienti con DMT2 è o è stato obeso e,

in base alle stime dell'*International Diabetes Federation* (IDF), oltre l'80% dei casi di diabete è attribuibile all'obesità.

Il termine *diabesity*, ben rappresenta il rapporto di causalità tra le due sindromi⁵. Recenti dati epidemiologici hanno dimostrato che la sindrome interessa il 30-40% della popolazione americana con coinvolgimento dell'età pediatrica sino al 13%. In Italia la *diabesity* colpisce circa 4 milioni di persone e le previsioni sono di 7 milioni nel 2025. Il DMT2 è un disordine eterogeneo e, mentre le cause in parte sono ancora da spiegare, l'obesità è considerata fattore di rischio

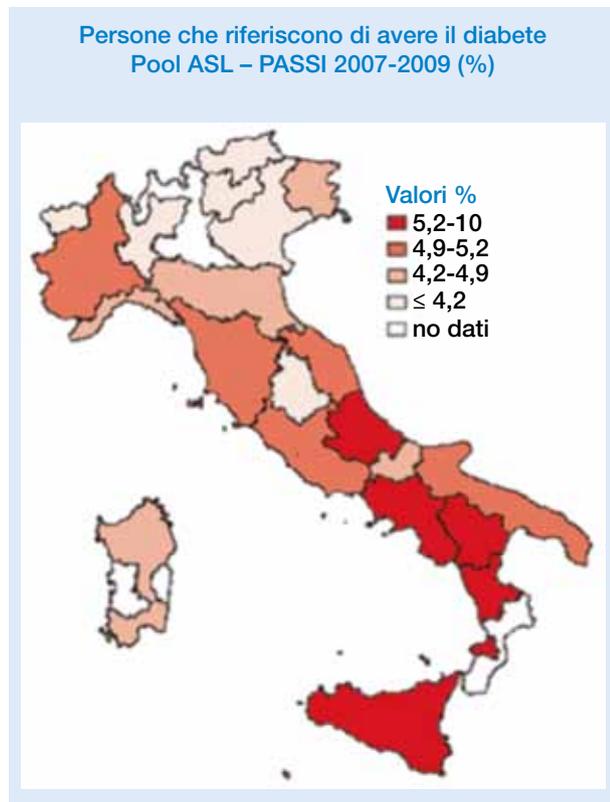


Figura 5. I dati PASSI. Secondo i dati del sistema di sorveglianza Passi, relativi al pool di Asl partecipanti nel periodo 2007-2009 (rapporto nazionale Passi 2009), la prevalenza del diabete è pari al 5%. L'analisi per macroaree geografiche evidenzia un gradiente significativo fra Nord (4%), Centro (5%) e Sud/Isole (6%). Nella P.A. di Bolzano si registra il valore più basso (2%), mentre in Basilicata quello più alto (10%), con differenze statisticamente significative rispetto al valore medio del pool di Asl. La prevalenza del diabete cresce con l'età: nella fascia 50-69 anni circa una persona su otto (12%) ha dichiarato di avere una diagnosi di diabete. La prevalenza risulta più alta nelle persone senza alcun titolo di studio o con la sola licenza elementare (15%), e in quelle con molte difficoltà economiche percepite (9%). Un'analisi multivariata, che considera la presenza di tutte le variabili sociodemografiche indicate, ha confermato l'associazione significativa del diabete con l'età più elevata, il basso livello di istruzione e la presenza di molte difficoltà economiche.

primario. È stato stimato che il rischio di sviluppare il diabete è incrementato 93 volte nelle donne e 42 volte negli uomini che sono severamente obesi rispetto a soggetti di peso normale. Una piccola porzione della popolazione con DMT2 (circa il 15%) su una popolazione europea non risulta sovrappeso. Dato il ruolo dell'obesità nell'eziologia del DMT2, le linee guida per chi soffre di DMT2 considerano la perdita di peso con i suoi molteplici benefici il più logico e conveniente

metodo per controllare il DMT2. Interventi sullo stile di vita per promuovere la perdita di peso e l'aumento dell'attività fisica dovrebbero essere inclusi come componenti essenziali al regime di trattamento del diabete ¹.

Impatto delle tecniche di chirurgia bariatrica sul diabete

Già nel 1969 alcuni autori individuavano un importante ruolo del tratto gastrointestinale nella modulazione della secrezione insulinica attraverso la produzione delle incretine, sostanze ad azione ormonale rilasciate in seguito al contatto dei nutrienti con la mucosa. Più recentemente è stato focalizzato il ruolo del *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) e del *glucose-dependent insulinotropic polipeptide* (GIP) nel controllare la secrezione insulinica in condizioni fisiologiche. Le procedure laparoscopiche di chirurgia bariatrica oltre a indurre calo ponderale, modificano la fisiologia del tratto gastrointestinale e quindi la produzione delle incretine con rapido miglioramento della sensibilità insulinica e del DMT2 ⁶.

Nel 1987 Pories ⁷ in un follow-up a sette anni dopo bypass gastrico (BPG), ha riportato che l'83% dei pazienti obesi e diabetici aveva normali livelli di glicemia e HbA_{1c}, e la quasi totalità (99%) dei soggetti con intolleranza al glucosio andava incontro a normalizzazione precoce della glicemia entro i primi 10 giorni dall'intervento chirurgico.

Successivamente sono stati pubblicati numerosi studi sull'efficacia degli interventi, sia di tipo restrittivo che malassorbitivo, nel migliorare il compenso glicemico se non nel guarire completamente la malattia diabetica, già prima di un significativo calo ponderale ⁸⁻¹⁴. Nella metanalisi di Buchwald del 2004 risulta che l'effetto della chirurgia bariatrica, in termini di miglioramento/risoluzione del diabete, è diverso a seconda della tecnica chirurgica adoperata (restrittiva, malassorbitiva o mista) ¹³.

Tali metodiche differiscono fra di loro non solo per l'effetto sulla quantità di cibo che il paziente assume, ma anche e soprattutto per il tratto di intestino che viene escluso dal transito alimentare.

Il meccanismo che sottende alla risoluzione del diabete è indipendente dal calo ponderale di per sé, ed è piuttosto correlato al grado di normalizzazione della sensibilità insulinica, con modalità e tempi diversi a seconda della procedura scelta.

Mentre la reversibilità completa del diabete di pazienti sottoposti a diversione bilio-pancreatica (DBP) o alla sua variante (*duodenal switch*) è del 98,9%, questa si riduce all'83,7% nel bypass gastrico, al 71,6% nella gastroplastica e al 47,9% nel bendaggio gastrico.

In termini, invece di miglioramento della malattia, il bendaggio gastrico regolabile (BGR) rappresenta la procedura restrittiva più efficace rispetto alla terapia medica (15). Il calo ponderale ottenuto con BGR avviene in maniera graduale, passando dal 35% di perdita dell'eccesso di peso a 6 mesi, al 40% a 12 mesi e 50% a 24 mesi¹⁴. Dati recenti dimostrano che il BGR induce una risoluzione del DMT2 in circa il 70% dei pazienti a due anni dall'intervento¹⁷.

Se la risoluzione della malattia diabetica dipendesse esclusivamente dall'entità del calo ponderale ottenuto gradualmente si verificherebbe, pertanto, in tempi più lunghi rispetto alle procedure malassorbitive: tuttavia, il bendaggio resta la procedura con maggior percentuale di recupero del peso corporeo a lungo termine e con più alta recidiva di diabete.

Alcuni dati¹⁸ dimostrano che l'effetto a un anno dall'intervento sul calo ponderale della *sleeve gastrectomy* (SG) sia superiore a quella riscontrata dal bendaggio con risultati simile a quelli del BPG e della DBP; la risoluzione del DMT2 avviene nel 60% circa dei casi dopo 6 mesi dall'intervento di SG¹⁹.

Mancano, tuttavia, dati più precisi sul miglioramento delle principali comorbidità e sul mantenimento del peso corporeo a lungo termine ed eventuali fallimenti terapeutici di tale procedura vengono generalmente trattati con la DBP.

Il BPG induce una sostanziale perdita del peso (60-70%) e un significativo miglioramento delle comorbidità associate all'obesità, verosimilmente per meccanismi di regolazione endocrina (ghrelina, incretine) secondari all'intervento chirurgico stesso²⁰. In particolare, la letteratura è concorde nel sostenere che il DMT2 è approssimativamente risolto nell'80% dei pazienti operati di BPG²¹. La DBP, associata o meno a *duodenal switch*, ha un impatto drammatico sulla perdita di peso nei primi 12 mesi post-operatori e più graduale in quelli successivi²². Inoltre almeno il 90% dei pazienti con DMT2 interrompe la terapia ipoglicemizzante dopo 12-36 mesi. Alla base di ciò, oltre al calo ponderale e alla restrizione calorica, sottosta il meccanismo di tipo "incretinico", enfatizzato dall'esclusione del bolo alimentare dal transito nel tratto prossimale dell'intestino. L'isolamento chirurgico di una larga parte del piccolo intestino altera la normale distribuzione delle cellule endocrine intestinali, comportando un significativo aumento dei livelli sierici di GLP-1 e una diminuzione dei livelli circolanti di leptina, che determinano un netto miglioramento della dinamica di secrezione e della sensibilità periferica all'insulina⁹. Una metaanalisi, condotta su 621 studi pubblicati dal 1990 al 2006²¹, ha dimostrato che la DBP comporta una maggior perdita di peso e un più significativo miglioramento di tutte le comorbidità ri-

spetto a ogni altra procedura di chirurgia bariatrica. Tale tecnica ha un effetto sulla risoluzione del DMT2 maggiore e più duraturo rispetto a ogni altra procedura non solo per ogni grado di obesità, ma anche in soggetti diabetici normopeso²³.

Sebbene DBP, BPG e BGR si siano dimostrati più efficaci rispetto alla terapia medica convenzionale, l'efficacia relativa di ciascuna procedura non è stata ancora correttamente definita poiché mancano, al momento, studi di confronto tra popolazioni omogenee.

Nel 2010 l'IDF Taskforce sull'epidemiologia e prevenzione ha riunito un gruppo di diabetologi, endocrinologi, chirurghi ed esperti di salute pubblica per discutere il ruolo appropriato della chirurgia bariatrica e altri interventi gastrointestinali nel trattamento e prevenzione dell'obesità e DMT2. Gli obiettivi specifici sono stati:

- sviluppare raccomandazioni pratiche per i clinici;
- identificare le barriere che impediscono l'accesso alla chirurgia e suggerire interventi per modificare le politiche sanitarie che assicurano l'accesso alla chirurgia quando è indicata;
- identificare le priorità per la ricerca clinica.

Numerose linee guida esistono per quanto riguarda l'uso della chirurgia bariatrica per il trattamento dell'obesità severa in generale, e per il trattamento del DMT2 in particolare. Queste linee guida sono riportate nella Tabella I. La maggior parte delle linee guida riflettono le raccomandazioni degli esperti del NIH. Sul sito web NIH è rimarcato che le informazioni in esso contenute sono antiquate e vanno considerate solo come interesse storico²⁴.

Tratto gastroenterico e modulazione della secrezione insulinica

L'osservazione che un deficit "dell'azione incretinica" può spiegare, almeno in parte, alcuni aspetti della fisiologia del DMT2, e in particolare le alterazioni della secrezione insulinica è sicuramente al centro dei meccanismi che sottendono l'efficacia della chirurgia bariatrica nel trattamento della malattia diabetica.

Qualsiasi procedura chirurgica modifica l'anatomia del tratto gastroenterico con conseguenti effetti sul sistema gastro-entero-pancreatico-cerebrale.

L'intestino svolge un ruolo, non solo nella digestione e nell'assorbimento dei vari nutrienti, ma anche nel controllo del metabolismo attraverso un sistema integrato di ormoni gastro-entero-pancreatici²⁵.

Creutzfeldt già negli anni '70 aveva concettualizzato l'esistenza di un asse entero-insulare. Gli ormoni gastrointestinali, quali il GIP e il GLP-1, liberati al contatto dei nutrienti hanno infatti, profonde interrelazioni

con la rete neuropeptidergica presente a livello ipotalamico che controlla il bilancio energetico²⁶. Hanno azioni sulla dinamica del tratto gastrointestinale, controllando il tempo di progressione e svuotamento gastrico e nello stesso tempo regolano l'equilibrio metabolico interagendo con gli ormoni pancreatici.

La fisiologica risposta al pasto prevede la riduzione della produzione epatica di glucosio (in risposta all'aumento della secrezione insulinica e della riduzione di glucagone) e l'aumento della disponibilità periferica di glucosio. Ambedue questi fenomeni sono regolati dall'aumento dei livelli di glucosio, e dalla secrezione di specifici ormoni gastrointestinali.

Il GIP ha un effetto di stimolo sulla secrezione insulinica glucosio-dipendente: con livelli normali di glucosio l'effetto insulinotropico del GIP diminuisce o è assente.

Il GLP-1 stimola la secrezione dell'insulina, riduce la secrezione del glucagone in un modo glucosio-dipendente e, almeno in particolari condizioni sperimentali, aumenta la massa β -cellulare. Il GLP-1 induce inoltre un rallentamento dello svuotamento gastrico e riduce l'appetito contrariamente al GIP che inibisce inoltre lo svuotamento gastrico.

Oltre all'insufficienza della β -cellula e alla resistenza all'insulina, un rilevante elemento patogenetico nella genesi del DMT2 è la diminuzione dell'effetto incretinico per ridotta secrezione o azione degli ormoni gastrointestinali²⁷: è stata osservata diminuzione della secrezione di GLP-1, ma non di quella del GIP. Il soggetto con DMT2 è inoltre resistente agli effetti del GIP e anche alte concentrazioni sono relativamente inefficaci nell'aumentare la secrezione dell'insulina²⁸. L'asse entero-insulare, quindi, rappresenta un'unità anatomo-funzionale di cruciale importanza nella regolazione del metabolismo intermedio, che "dialoga" con altri sistemi di controllo nel SNC definendo il cosiddetto "brain-gut-insular axis". La rete di fattori chiamati in causa a supporto dell'effetto incretinico è, ovviamente, di gran lunga più complessa di quanto possa essere descritto dalla fisiologia del GLP-1 e GIP.

Da quanto accennato, è deducibile che tutte le variazioni apportate all'asse entero-insulare sia farmacologicamente sia soprattutto chirurgicamente, hanno importanti ripercussioni fisiologiche e fisiopatologiche sul metabolismo glucidico ed energetico e conseguentemente sulle principali patologie a essi correlate quali l'obesità, DMT2 e non in ultimo la sindrome metabolica.

I dati presenti in letteratura concernenti l'effetto della chirurgia bariatrica e in particolare del GBP, sulle concentrazioni plasmatiche di GLP-1 sono piuttosto univoci e indicano un aumento significativo di questa incretina^{10 29-33}.

L'incremento dei livelli circolanti di GLP-1 non sembra correlato alla perdita di peso corporeo, bensì si manifesta precocemente dopo l'intervento chirurgico³²; inoltre, il calo ponderale dovuto a dieta ipocalorica, seguita per un mese da soggetti affetti da DMT2, determina un incremento dei livelli di incretine inferiore a quello rilevato in seguito a GBP. Pertanto, sembrerebbe che la maggiore secrezione di GLP-I sia secondaria all'intervento chirurgico di by-pass (del duodeno o del digiuno prossimale) e non al calo ponderale di per sé³⁴. I livelli di GLP-1 rimangono elevati anche a distanza di un anno dall'intervento chirurgico³⁵. I dati sul GIP sono invece contraddittori: infatti, mentre alcuni studi hanno riportato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di GIP, altri ne riferiscono un decremento e altri ancora nessuna variazione³³⁻³⁶.

In riferimento alla tecnica di DBP, come per il BPG, molti dati concordano sull'aumento dei livelli circolanti del GLP-1 successivamente all'intervento³⁷⁻⁴⁰, anche se di entità minore rispetto a quanto osservato dopo BPG. Al contrario rispetto alla stessa procedura chirurgica, la secrezione di GIP appare molto ridotta dopo la DBP^{16 41} e ciò soprattutto nei soggetti con DMT2⁴². La diminuzione dei livelli circolanti di GIP potrebbe, almeno in parte, spiegare l'aumento della sensibilità insulinica descritta dopo DBP ancor prima che si osservi un significativo decremento ponderale³⁸. A tal proposito, vi sono dati in letteratura che dimostrano come l'utilizzo di antagonisti del GIP (come il Pro3-GIP) o l'assenza di recettori del GIP in animali transgenici determinino un netto miglioramento dell'insulino-resistenza⁴³. Infine, la letteratura relativa alle modificazioni dei livelli plasmatici di incretine dopo bendaggio gastrico è scarsa e contraddittoria. Infatti, mentre alcuni autori riportano che né il GLP-I né il GIP si modificano in relazione all'intervento⁴⁴, altri riferiscono chiaramente un incremento del GLP-I non facendo però alcun riferimento alle modificazioni dei livelli circolanti del GIP⁴⁵.

Criteri di selezione del paziente diabetico

È molto importante selezionare il paziente da sottoporre all'intervento di chirurgia bariatrica secondo criteri universalmente riconosciuti.

Nel 1991 le prime linee guida del NIH (*National Institute of Health*) nella *Consensus Development Conference on Gastrointestinal Surgery for Severe Obesity*⁴⁶ prendevano in considerazione il ricorso alla chirurgia bariatrica nei seguenti casi:

- pazienti adulti con BMI ≥ 40 kg/m² con precedente fallimento alle terapie non chirurgiche;
- pazienti adulti con BMI ≥ 35 kg/m² con una o più

gravi comorbidità, come DMT2, complicanze cardio-respiratorie, articolari e ridotta qualità della vita, quando la procedura chirurgica non presentava eccessivi rischi;

- per i giovani e gli adolescenti con obesità > 40% non vi erano raccomandazioni all'intervento per insufficienza di studi clinici.

Le linee guida emanate successivamente dalle maggiori società scientifiche americane ed europee ⁴⁷, hanno ampliato l'indicazione a casi selezionati di adolescenti e anziani, e confermato che non vi sono sufficienti prove per raccomandare l'intervento con BMI < 35 kg/m².

Nel 2009, per la prima volta, anche l'*American Diabetes Association* (ADA), ha inserito il capitolo della chirurgia bariatrica negli Standard di Cura del Diabete ⁴⁸ con le seguenti raccomandazioni, confermate anche dall'ultima revisione (2011):

- "la chirurgia bariatrica dovrebbe essere considerata in pazienti con BMI ≥ 35 kg/m² e DMT2, in particolare se il raggiungimento di un buon controllo metabolico risulta difficoltoso con lo stile di vita e la terapia farmacologica" (ev. grad. B);
- "i pazienti con DMT2 che si sottopongono alla chirurgia bariatrica devono essere seguiti per tutta la vita, indipendentemente dall'eventuale risoluzione del diabete" (ev. grad. E);
- "nei pazienti con DMT2 con BMI < 35 kg/m², allo stato attuale, non vi sono sufficienti evidenze scientifiche tali da raccomandare l'intervento, sebbene piccoli trial abbiano dimostrato un miglioramento del controllo glicemico dopo chirurgia bariatrica" (ev. grad. E).

Gli Standard Italiani di cura del diabete mellito AMD-SID del 2009-2010 ⁴⁹ riprendono sostanzialmente le raccomandazioni dell'ADA puntualizzando alcuni aspetti più specifici:

"I dati attuali non consentono di fornire specifiche indicazioni riguardo ai diversi tipi di intervento chirurgico.

La scelta del tipo di intervento deve essere guidata dalla valutazione di:

- età, grado di obesità, grado di scompenso glicemico del paziente, presenza di altre comorbidità;
- rischio anestesiológico;
- profilo psicologico del paziente,;
- esperienza del chirurgo e del centro che seguirà il paziente;
- preferenza del paziente" (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B).

In un recente articolo ⁵⁰ un panel di esperti avanza la necessità di ampliare il range del BMI e l'età soprattutto in relazione alla severità delle patologie associate. In particolare, è confermato che la chirurgia

bariatrica è sempre indicata nei pazienti con BMI ≥ 40 kg/m² di età compresa tra 19 e 64 anni, mentre nei diabetici con BMI > 40 e con BMI tra 35 e 39 l'indicazione alla chirurgia bariatrica viene proposta anche in fasce di età comprese tra i 12 e 18 anni e superiori a 64 anni in presenza di HbA_{1c} > 9% e di HbA_{1c} 7-9% al massimo della terapia medica.

In pazienti con BMI compreso tra 32 e 34 (età compresa tra 19 e 64 anni) l'unica condizione che indica la chirurgia bariatrica è il diabete con un alto grado di scompenso glicemico (HbA_{1c} >9%), al massimo della terapia medica.

Sono state definite anche specifiche controindicazioni che determinano l'esclusione del paziente diabetico da un programma di chirurgia bariatrica tra cui:

- disturbi psicotici non stabilizzati;
- abuso di alcol e/o dipendenze da sostanze;
- incapacità a partecipare a un follow-up medico prolungato.

La valutazione per l'intervento chirurgico e il follow-up deve essere effettuata da un team multi-disciplinare che include il chirurgo, il diabetologo, il nutrizionista e lo psicologo, con comprovata esperienza nella gestione dell'obesità e della chirurgia bariatrica. La scelta della chirurgia bariatrica è complessa e richiede un'attenta analisi dei costi/benefici. La decisione deve essere presa dai pazienti obesi in accordo con il proprio team multidisciplinare. Fattori che devono essere considerati nei pazienti affetti da DMT2 includono: le preferenze del paziente quando sono stati descritti in maniera completa i vari rischi e benefici, l'importanza della compliance e gli effetti sulla scelta degli alimenti e dei comportamenti, la salute generale del paziente e i fattori di rischio associati a un'alta morbilità e mortalità perioperatoria; la semplicità e reversibilità della procedura, da quanto tempo è sorto il diabete e il grado di funzionalità residua apparente delle beta-cellule, il regime di follow-up per la procedura e l'impegno del paziente a seguirlo ⁵¹.

Conclusioni

La chirurgia bariatrica viene considerata oggi una efficace opzione terapeutica che permette, oltre a una riduzione a lungo termine del peso corporeo, un migliore compenso glico-metabolico in pazienti affetti da DMT2. Il calo ponderale è importante per il conseguente miglioramento dell'insulino-resistenza, ma i meccanismi in gioco sono molteplici. La tecnica chirurgica utilizzata è direttamente responsabile della diversa risposta metabolica; gli interventi malassorbitivi, restringendo l'introito calorico e quindi il peso corporeo e la massa grassa hanno come conseguenza il miglioramento dell'insulino-resistenza; quelli di tipo

restrittivo, invece, inducono un'augmentata secrezione di incretine, soprattutto di GLP-1, e stimolano di conseguenza la secrezione insulinica.

In generale la correzione del quadro glicometabolico è rapida, osservandosi già dopo alcuni giorni dall'intervento, prima di un sostenuto calo ponderale, per l'intervento di altri fattori: il digiuno delle prime fasi, la variazione della secrezione e dell'attività degli ormoni gastrointestinali, il cambiamento della motilità gastrointestinale, l'azione del vago sull'asse enteroinsulare. La letteratura dimostra che la chirurgia bariatrica è efficace nel determinare risoluzione/ remissione del DMT2, ottenendo la normalizzazione dei livelli glicemici nei pazienti obesi diabetici trattati, con percentuali di successo del 50-90% in base al tipo di intervento e alle caratteristiche del diabete.

La chirurgia è certamente più costosa della terapia comportamentale e farmacologica, pur se l'analisi dei costi andrebbe fatta a lungo termine, calcolando da un lato la riduzione delle varie terapie farmacologiche (non solo antidiabetiche) e la verosimile diminuzione delle complicanze micro e macroangiopatiche, dall'altro i costi legati al follow-up dei pazienti operati, agli interventi dietetici mirati e alle specifiche complicanze a lungo termine che spesso possono svilupparsi, quali malnutrizione proteica, deficit di vitamine e minerali, gravi ipoglicemie, anemia e osteoporosi. Stabilito che la chirurgia bariatrica è efficace nel determinare un miglioramento e in alcuni casi la completa guarigione (glicemia nei limiti della norma in assenza di terapia) del DMT2 nei pazienti con obesità grave (BMI > 35 kg/m²) tuttavia, bisogna considerare che dopo l'intervento è necessario un follow-up che dura tutta la vita.

Ulteriori studi sono indispensabili sia per chiarire i meccanismi fisiologici sia per individuare ulteriori caratteristiche del paziente diabetico in termini di gravità dell'obesità, durata della malattia diabetica, funzione pancreatica residua che consentano una prognosi clinica più precisa nel predire la remissione del diabete dopo chirurgia bariatrica.

Bibliografia

- 1 *Bariatric surgical and procedural interventions in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A position statement from the International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention.* International Diabetes Federation 2011.
- 2 www.ministerosalute.it
- 3 Haslam DW, James WP. *Obesity.* Lancet 2005;366:1197-209.
- 4 Golay A, Ybarra J. *Link between obesity and type 2 diabetes.* Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2005;19:649-63.
- 5 Golay R, Mungier F, Assimacopoulos-Jeannet F, et al. *Defect of insulin action on glycogen synthase in obesity and diabetes.* Metabolism 2002;51:549-53.
- 6 Drucker DJ. *The biology of incretin hormones.* Cell Metab 2006;3:153-65.
- 7 Pories WJ, Caro JF, Flickinger EG, et al. *The control of diabetes mellitus (NIDDM) in the morbidly obese with the Greenville Gastric Bypass.* Ann Surg 1987;206:316-23.
- 8 Mingrone G, DeGaetano A, Greco AV, et al. *Reversibility of insulin resistance in obese diabetic patients: role of plasma lipids.* Diabetologia 1997;40:599-605.
- 9 Guidone C, Manco M, Valera-Mora E, et al. *Mechanisms of recovery from type 2 diabetes after malabsorptive bariatric surgery.* Diabetes 2006;55:2025-31.
- 10 Rubino F, Forgione A, Cummings DE, et al. *The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes.* Ann Surg 2006;244:741-9.
- 11 Camastra S, Manco M, Mari A, et al. *Beta-cell function in severely obese type 2 diabetic patients: long-term effects of bariatric surgery.* Diabetes Care 2007;30:1002-4.
- 12 Salinari S, Bertuzzi A, Iaconelli A, et al. *Twenty-four hour insulin secretion and beta cell NEFA oxidation in type 2 diabetic, morbidly obese patients before and after bariatric surgery.* Diabetologia 2008;51:1276-84.
- 13 Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. *Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis.* JAMA 2004;292:1724-37.
- 14 Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, et al.; Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. *Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery.* N Engl J Med 2004;351:2683-93.
- 15 Pontiroli AE, Folli F, Paganelli M, et al. *Laparoscopic gastric banding prevents type 2 diabetes and arterial hypertension and induces their remission in morbid obesity: a 4-year case-controlled study.* Diabetes Care 2005;28:2703-9.
- 16 Farrell M, Haggerty SP, Overby DW, et al. *Clinical application of laparoscopic bariatric surgery: an evidence-based review.* Surg Endosc 2009;23:930-49.
- 17 Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, et al. *Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial.* JAMA 2008;299:316-23.
- 18 Silecchia G, Boru C, Pecchia A, et al. *Effectiveness of laparoscopic sleeve gastrectomy (first stage of biliopancreatic diversion with duodenal switch) on co-morbidities in super-obese high-risk patients.* Obes Surg 2006;16:1138-44.
- 19 Rosenthal R, Li X, Samuel S, Martinez P, et al. *Effect of sleeve gastrectomy on patients with diabetes mellitus.* Surg Obes Relat Dis 2009;5:429-34.
- 20 Leonetti F, Silecchia G, Iacobellis G, et al. *Different plasma ghrelin levels after laparoscopic gastric bypass and adjustable gastric banding in morbid obese subjects.* J Clin Endocrinol Metab 2003;88:4227-31.
- 21 Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. *Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systemic review and meta-analysis.* Am J Med 2009;122:248-65.
- 22 Anthonie GJ. *The duodenal switch operation for morbid*

- obesity. *Surg Clin North* 2005;85:819-33.
- 23 Mingrone G, Henriksen FL, Greco AV, et al. *Triglyceride-induced diabetes associated with familial lipoprotein lipase deficiency*. *Diabetes* 1999;48:1258-63.
- 24 Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. *Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2012;366:1577-85.
- 25 Cummings DE, Overduin J. *Gastrointestinal regulation of food intake*. *J Clin Invest* 2007;117:13-23.
- 26 Wren AM, Bloom SR. *Gut hormones and appetite control*. *Gastroenterology* 2007;132:2116-130.
- 27 Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, et al. *Reduced incretin effect in type 2 (non insulin-dependent) diabetes*. *Diabetologia* 1986;29:46-52.
- 28 Abu-Hamdah R, Rabiee A, Meneilly GS, et al. *Clinical review: the extra-pancreatic effects of GLP-1 and related peptides*. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1843-52.
- 29 Clements RH, Gonzalez QH, Long CI, et al. *Hormonal changes after Roux-en Y gastric bypass for morbid obesity and the control of type-II diabetes mellitus*. *Am Surg* 2004 ;70:1-4.
- 30 Le Roux CW, Aylwin SJ, Batterham RL, et al. *Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters*. *Ann Surg* 2006;243:108-14.
- 31 Laferrère B, Teixeira J, McGinty J, et al. *Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes*. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2479-85.
- 32 Laferrère B, Heshka S, Wang K, et al. *Incretin levels and effect are markedly enhanced 1 month after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese patients with type 2 diabetes*. *Diabetes Care* 2007;30:1709-16.
- 33 Rodieux F, Giusti V, D'Alessio DA, et al. *Effects of gastric bypass and gastric banding on glucose kinetics and gut hormone release*. *Obesity* 2008;16:298-305.
- 34 Rubino F. *Is type 2 diabetes an operable intestinal disease? A provocative yet reasonable hypothesis*. *Diabetes Care* 2008;31:S290-6.
- 35 Laferrère B, Tran H, Egger J, et al. *The increase in GLP-1 levels and incretin effect after Roux-en-Y gastric bypass surgery (RYGBP) persists up to 1 year in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM)*. *Obesity* 2007;15:7 (Abstract OR-21).
- 36 Rubino F, Gagner M, Gentileschi P, et al. *The early effect of the Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism*. *Ann Surg* 2004;240:236-42.
- 37 Gianetta E, Bloom SR, Sarson DL, et al. *Behavior of plasma insulin and GIP in obese patients subjected to biliopancreatic bypass*. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1980;56:1922-8.
- 38 Patriti A, Facchiano E, Sanna A, et al. *The enteroinsular axis and the recovery from type 2 diabetes after bariatric surgery*. *Obes Surg* 2004;14:840-8.
- 39 Salinari S, Bertuzzi A, Asnaghi S, et al. *First-phase insulin secretion restoration and differential response to glucose load depending on the route of administration in type 2 diabetic subjects after bariatric surgery*. *Diabetes Care* 2009;32:375-80.
- 40 Mingrone G. *Role of the incretin system in the remission of type 2 diabetes following bariatric surgery*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:574-9.
- 41 Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, et al. *Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial*. *LAMA* 2008;299:316-23.
- 42 Mingrone G, Nolfe G, Castagneto Gissey G, et al. *Circadian rhythms of GIP and GLP1 in glucose-tolerant and in type 2 diabetic patients after biliopancreatic diversion*. *Diabetologia* 2009;52:873-81.
- 43 Irwin N, Hunter K, Flatt PR. *Comparison of independent and combined chronic metabolic effects of GIP and CB1 receptor blockade in high-fat fed mice*. *Peptides* 2008;29:1036-41.
- 44 Shak JR, Roper J, Perez-Perez GI, et al. *The effect of laparoscopy gastric banding surgery on plasma levels of appetite-control, insulinotropic, and digestive hormones*. *Obes Surg* 2008;18:1089-96.
- 45 Carroll JF, Franks SF, Smith AB, et al. *Visceral adipose tissue loss and insulin resistance 6 months after laparoscopic gastric banding surgery: a preliminary study*. *Obes Surg* 2009;19:47-55.
- 46 *Gastrointestinal surgery for severe obesity: National Institutes of Health consensus development conference statement*. *Am J Clin Nutr* 1992;55(2 Suppl):615S-9.
- 47 *Mechanick JI, Kushner RF, Sugerman HJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery Medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient*. *Endocr Pract* 2008;14(Suppl 1):1-83.
- 48 *American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes*. *Diabetes Care* 2009;32(Suppl. 1):S25.
- 49 *AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010*.
- 50 *Yermilov I, McGory ML, Shekelle PW, et al. Appropriateness criteria for bariatric surgery: beyond the NIH guidelines*. *Obesity* 2009;17:1521-7.
- 51 *Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, et al. Bariatric surgery: an IDF statement for obese type 2 diabetes*. *Diabet Med* 2011;28:628-42.

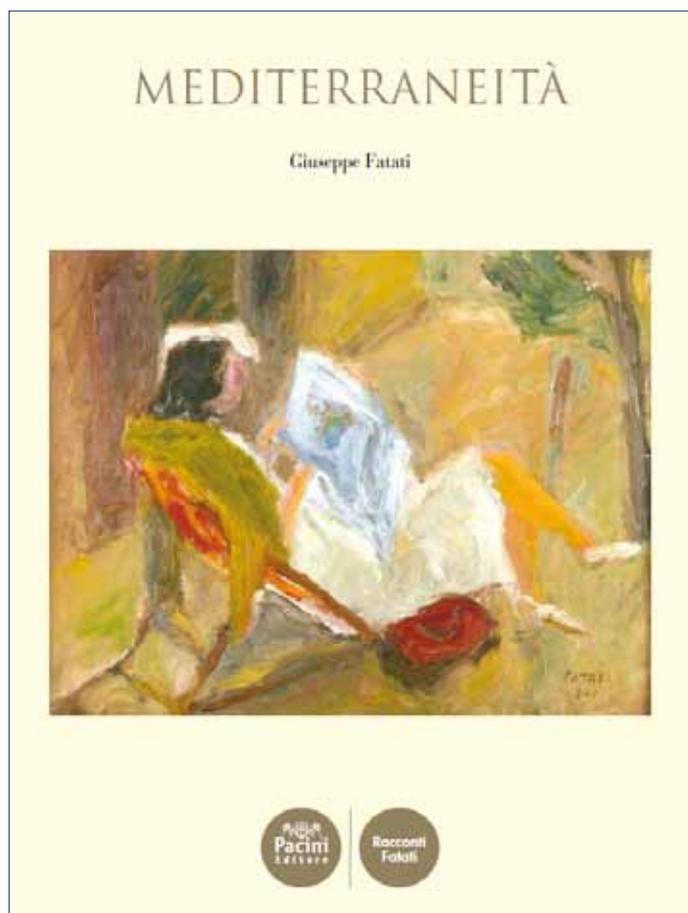
| DA RICORDARE |
|---|
| La chirurgia dovrebbe essere considerata un trattamento alternativo in pazienti con BMI tra 30 e 35 quando il diabete non può essere adeguatamente controllato con un regime medico ottimale |
| È necessaria un'analisi multidisciplinare appropriata per la scelta della procedura; la selezione del paziente secondo i criteri universalmente riconosciuti e con particolare attenzione all'educazione del paziente e al follow-up senza dimenticare la valutazione del rischio chirurgico |
| Tutte le variazioni apportate all'asse entero-insulare sia farmacologicamente sia chirurgicamente, hanno importanti ripercussioni fisiologiche e fisiopatologiche sul metabolismo glucidico ed energetico e conseguentemente sulle principali patologie correlate |
| L'effetto della chirurgia bariatrica, nel miglioramento/risoluzione del diabete è diverso a seconda della tecnica chirurgica adoperata non solo per l'effetto sull'intake alimentare, verosimilmente per i meccanismi di regolazione neuro-endocrina (ghrelina, incretine) secondari alle modifiche fisiologiche del tratto gastrointestinale interessato dall'intervento |
| La reversibilità completa del diabete di pazienti sottoposti a DBP o alla sua variante è del 98,9%, questa si riduce all'83,7% nel BPG, al 71,6% nella SG e al 47,9% nel BPGR |

SEZIONE DI AUTOVALUTAZIONE

| |
|---|
| 1. Quale tra le seguenti affermazioni è considerata vera? |
| a. il bendaggio gastrico regolabile e la <i>sleeve gastectomy</i> sono procedure di tipo misto |
| b. la diversione biliopancreatica e il bypass gastrico sono procedure di tipo malassorbitivo |
| c. la diversione biliopancreatica e varianti è un intervento di tipo malassorbitivo, mentre il bypass gastrico e varianti è un intervento di tipo misto |
| 2. L'incremento dei livelli circolanti di GLP-1 e di GIP sembrano correlati al tipo di intervento chirurgico eseguito. Quale delle seguenti condizioni si verifica generalmente? |
| a. nella tecnica di DBP si verifica un aumento dei livelli circolanti del GLP-1 di entità minore rispetto BPG e la secrezione di GIP appare molto ridotta |
| b. nel BPG i livelli di GLP-1 non subiscono variazione nel post intervento mentre è accertato l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di GIP |
| c. nella tecnica di DBP si verifica un aumento dei livelli circolanti del GLP-1 di entità maggiore rispetto BPG e la secrezione di GIP appare molto ridotta |
| d. in seguito ad intervento di chirurgia bariatrica non si verificano differenze dei livelli circolanti di GLP-1, ma solo di GIP in misura diversa a seconda della tecnica utilizzata |
| 3. Secondo i più recenti criteri di selezione del paziente diabetico, la chirurgia bariatrica è indicata: |
| a. sempre in pazienti adolescenti (12-18 anni) con BMI ≥ 30 kg/m ² indipendentemente dalla condizione patologica e le comorbidità a essa legate |
| b. sempre nei pazienti con BMI ≥ 30 kg/m ² di età compresa tra 19 e 64 anni, mentre nei diabetici con BMI > 35 e con BMI tra 30 e 39 in presenza di HbA _{1c} $> 9\%$ e di HbA _{1c} 7-9% al massimo della terapia medica |
| c. sempre nei pazienti con BMI ≥ 30 kg/m ² di età compresa tra 12 e 64 anni |
| d. sempre nei pazienti con BMI ≥ 40 kg/m ² di età compresa tra 19 e 64 anni, mentre nei diabetici con BMI > 40 e con BMI tra 35 e 39 in presenza di HbA _{1c} $> 9\%$ e di HbA _{1c} 7-9% al massimo della terapia medica |
| 4. Per quanto riguarda la distribuzione geografica la prevalenza del diabete è più alta: |
| a. nel Nord |
| b. nel Centro |
| c. nel Sud e nelle Isole |
| d. nelle Isole |
| 5. È stato stimato che il rischio di sviluppare diabete nei soggetti obesi è maggiore rispetto ai soggetti normopeso in modo diverso tra i due sessi. Segnare la risposta esatta |
| a. 42 volte nelle donne e 95 volte negli uomini |
| b. 90 volte nelle donne e 45 volte negli uomini |
| c. 93 volte nelle donne e 42 volte negli uomini |
| d. 39 volte nelle donne e 24 volte negli uomini |

Mediterraneità

di Giuseppe Fatati



Questa nuova pubblicazione di Giuseppe Fatati infonde a mio parere un senso di piacevolezza e spesso di grande stupore. Il titolo stesso, seppur di nuovo conio, “Mediterraneità”, fa intuire fin dalle prime righe che trattasi di un testo ad ampissimo respiro che vuole rappresentare il quadro d’insieme di una serie di consuetudini e abitudini, non solo alimentari, ma di vita vissuta, di convivialità, di frugalità, di gioia di vivere e di sano rapporto con il cibo. Andando tuttavia a leggere con attenzione il testo si nota che l’autore, preso dal sacro fuoco dello scrittore, approfitta dello spunto, legato appunto al mediterraneo, per aprire numerosissime parentesi, a loro volta ricche di notizie interessanti spesso nuove e direi, non raramente, bonariamente polemiche. A me, notoriamente contraria a regole rigide e stereotipate soprattutto nel campo dell’educazione alimentare e della dietoterapia, a me, frequentemente in polemica con colleghi precisi e rigidi seguaci di linee guida (spesso neppure nazionali), suona come musica la critica lucida e precisa delle “piramidi alimentari” in tutte le numerose edizioni nazionali ed internazionali che tendono a racchiudere in regole temporali precise il fenomeno importante e variegato dell’atto alimentare; egli considera valida, forse, solo l’ultima piramide citata che evidenzia soprattutto le modalità conviviali, la biodiversità, la stagionalità, l’uso di prodotti tipici regionali. Lo stesso per quanto ri-

guarda ad esempio i pregiudizi, tuttora fortissimi, relativi alla carne di maiale, animale da secoli fonte di sostentamento per intere popolazioni, che il mio maestro prof. Emidio Serianni, brillante fisiologo e fondatore dell’ADI, mi esortava a consigliare a qualunque paziente: in effetti negli anni ’70 esisteva il “magrello” animale ricco di tessuti magri ricchi in proteine e di grassi ormai in parte polinsaturi dato il tipo di mangime utilizzato. Pochi, peraltro, tra i tanti dietologi arcaicamente eruditi, osa sfatare tali vecchie credenze che vanno a braccetto con la dieta “in bianco”, per cui le carni di maiale restano molto spesso nell’elenco degli alimenti “proibiti”!! Quello che peraltro a mio parere affascina nel libro di Fatati sono come dicevo sopra, le numerosissime digressioni, storiche e culturali. Esse dimostrano non solo l’enciclopedica cultura dello scrittore, ma ci portano spesso in altri tempi e in altri luoghi come l’America dei gangster, del proibizionismo, dell’invenzione dei corn fla-

kes (una ricetta vegetariana di Kellogs che nelle intenzioni dell'autore doveva fornire tutti i nutrienti necessari per vivere bene), della nascita dei negozi dietetici, delle campagne di Hoover responsabile della *Food Administration*, per ridurre il consumo di alcuni generi alimentari. E tornando poi ai componenti della dieta mediterranea che dire delle bellissime digressioni sul pane, anch'esse colme di dati storici e di collocazioni in periodi della storia che vanno dal paleolitico ai nostri giorni e ci permettono di vedere, come in una carrellata, il pane nascere, crescere, modificarsi nei gusti e nelle forme, assumere valenze mistiche e religiose, per restare poi anche oggi un alimento centrale della nostra alimentazione. O l'evoluzione dell'ambiente “cucina” che da zona modesta all'epoca romana, diventa il fulcro della vita della famiglia dal medioevo a tutto il secolo scorso, oggi spesso ridotta ad un “angolo cottura” di pari passo con la riduzione dell'amore della buona cucina! Le notizie storiche corredate da precisissimi riferimenti temporali e di luogo, sono a mio parere la parte più affascinante di questa pubblicazione che chiarisce inoltre, a chi non lo avesse compreso, il concetto di dieta mediterranea come simbolo e come auspicio di buona salute più che di vero e proprio modello antico di alimentazione: difatti l'escursus di Giuseppe sulle diverse abitudini di regio-

ni bagnate dal mediterraneo come ad es. la Calabria le cui tradizioni sono ben diverse dal modello di Ancel Keys, fa capire come non sia possibile ritenere che grazie a questa alimentazione si siano poi evidenziati benefici specifici nelle popolazioni di un tempo. Bellissimo anche a mio giudizio il chiarimento sull'iter che ha portato l'Unesco a dichiarare la Dieta Mediterranea patrimonio morale dell'umanità: non è stato facile neppure per me spiegarlo a tanti profani, pur avendone intuite le motivazioni. E infine il concetto di Mediterraneità, che mi sembra nuovo, originale e tanto vero: Mediterraneità fatta di cibo, di paesaggi, di clima, di convivialità, mediterraneità che per me, cresciuta durante l'infanzia e l'adolescenza in un paese magico come il Libano, mi faceva istintivamente sentire a mio agio tra una popolazione così diversa che aveva però, in comune con noi, il carattere aperto, l'allegria, la musica, il culto dell'amicizia, il gusto della vita e del buon cibo: in una parola era mediterranea! Credo che la lettura di questa pubblicazione di Giuseppe Fatati risulterà per ogni lettore che ne comprenda lo spirito, interessante, educativa ed in certi passaggi... magica come lo sono spesso i paesaggi del Mare Nostrum.

Maria Antonia Fusco

Celiachia e dieta mediterranea senza glutine

di Letizia Saturni e Gianna Ferretti



Il costante e crescente interesse per la malattia celiaca, viste le campagne di sensibilizzazione che da anni la classe medica, molto ben supportata dall'Associazione Italiana Celiachia (A.I.C.), ha fatto lievitare il numero e la qualità delle pubblicazioni in materia rendendo molto attuale il problema e le sue connessioni con altre malattie come, per esempio, il diabete mellito. Ma, a differenza di altre malattie o, come si preferisce dire, altre condizioni, l'unica terapia della celiachia, dopo la fase dell'accertamento diagnostico e della stadiazione, è la dieta *gluten free*. La dieta priva di glutine, se ben seguita anche evitando le varie forme di contaminazione accidentale, consente al paziente una qualità di vita perfettamente normale prevenendo le complicanze a breve e lungo termine che potrebbero insorgere. La novità di questa pubblicazione, curata da Letizia Saturni e Gianna Ferretti, è quella di porre l'accento sulla dieta *gluten free* correlata con la dieta mediterranea, concetto apparentemente ovvio nella nostra cultura ma che merita di essere approfondito proprio come gli autori hanno fatto in questo libro.

Il libro rappresenta un formidabile strumento di consultazione e di supporto sia per il medico sia per il paziente offrendo un "up to date" sulla condizione di celiachia e delle sue complicanze e ponendo particolare attenzione a come coniugare efficacemente la dieta senza glutine con quella mediterranea con lo scopo di ottenere un'alimentazione bilanciata in glucidi, lipidi, protidi e altri nutrienti. Il risultato di tale operazione ha impor-

tanti effetti sia dal punto di vista terapeutico sia preventivo garantendo anche un'alimentazione variata e salutare nello stile proprio della dieta mediterranea.

Il capitolo, infine, sulla ricerca pone le basi sulla possibilità future di giungere alla soluzione della celiachia in quanto, se è pur vero che con un'alimentazione *gluten free* si vive bene, la possibilità che la scienza porti a una soluzione del problema non deve essere mai abbandonata ma deve essere sempre perseguita con il massimo impegno e la massima dedizione.

Giuseppe Pipicelli

ABBONAMENTI 2012

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
|  | <p>GIORNALE ITALIANO DI ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA Organo ufficiale SIOT</p> <p>6 fascicoli / anno ITALIA: 100 € ESTERO: 125 €</p> |  | <p>GIORNALE ITALIANO DI DIABETOLOGIA E METABOLISMO</p> <p>4 fascicoli / anno ITALIA: 45 € ESTERO: 85 €</p> |  | <p>MEDIA - AGGIORNAMENTO E FORMAZIONE IN DIABETOLOGIA E MALATTIE METABOLICHE Organo ufficiale SIMG e AMD</p> <p>4 fascicoli / anno ITALIA: 60 € ESTERO: 75 €</p> |
|  | <p>MEDICINA GENERALE Organo ufficiale SIMG</p> <p>6 fascicoli / anno ITALIA: 100 € ESTERO: 110 €</p> |  | <p>GIORNALE DI PSICOPATOLOGIA Organo ufficiale SOPSI</p> <p>4 fascicoli / anno ITALIA: 70 € ESTERO: 85 €</p> |  | <p>PROSPETTIVE IN PEDIATRIA Rivista della SIP</p> <p>4 fascicoli / anno ITALIA: 60 € ESTERO: 70 €</p> |
|  | <p>RIVISTA DI IMMUNOLOGIA E ALLERGOLOGIA PEDIATRICA Organo ufficiale SIAIP</p> <p>6 fascicoli / anno ITALIA: 75 € ESTERO: 85 €</p> |  | <p>GIORNALE DI NEUROPSICHIATRIA DELL'ETÀ EVOLUTIVA Organo ufficiale SINPIA</p> <p>3 fascicoli / anno ITALIA: 65 € ESTERO: 75 €</p> |  | <p>GIORNALE DI GERONTOLOGIA Organo ufficiale SIGG</p> <p>6 fascicoli / anno ITALIA: 125 € ESTERO: 160 €</p> |
|  | <p>ACTA OTORHINOLARINGOLOGICA ITALICA Organo ufficiale SIOeChF</p> <p>6 fascicoli / anno ITALIA: 85 € ESTERO: 95 €</p> |  | <p>PATHOLOGICA Organo ufficiale SIAPEC</p> <p>6 fascicoli / anno ITALIA: 105 € ESTERO: 115 €</p> |  | <p>JOURNAL OF ANDROLOGICAL SCIENCES Organo ufficiale SIA</p> <p>4 fascicoli / anno ITALIA: 65 € ESTERO: 75 €</p> |
|  | <p>GIORNALE DI ALLERGOLOGIA E IMMUNOLOGIA CLINICA Organo ufficiale SIAIC</p> <p>4 fascicoli / anno ITALIA: 75 € ESTERO: 90 €</p> |  | <p>JOURNAL OF PREVENTIVE MEDICINE AND HYGIENE</p> <p>4 fascicoli / anno ITALIA: 65 € ESTERO: 75 €</p> |  | <p>ATTUALITÀ IN DIETETICA E NUTRIZIONE CLINICA Organo ufficiale ADI</p> <p>2 fascicoli / anno ITALIA: 20 € ESTERO: 25 €</p> |

MODALITÀ DI ABBONAMENTO:

- accredito sul nostro conto corrente postale numero 10370567
- bonifico bancario su C.R. Volterra Fil. Pisa IBAN : IT 46 B 06370 14002 000010002603
- assegno bancario/circolare intestato a Pacini Editore S.p.A.
- carta di credito (visa; mastercard) numero, data, scadenza, codice CVV2

PER INFORMAZIONI:
abbonamenti@pacineditore.it



PACINI EDITORE S.p.A.
 via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto - Pisa
 Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300

