

volume 7
ISSUE 7

2019 settembre-ottobre



SOCIETÀ
SCIENTIFICA
DI MEDICINA
INTERNA

FADOI

FEDERAZIONE
DELLE ASSOCIAZIONI
DEI DIRIGENTI
OSPEDALIERI
INTERNISTI

QUADERNI

dell'Italian Journal of Medicine

*A Journal of Hospital
and Internal Medicine*

The official journal of the Federation of Associations
of Hospital Doctors on Internal Medicine (FADOI)

Editor in Chief
Paola Gnerre

Supervisor Editor
Roberto Nardi

Alimentazione, salute e longevità nei pazienti adulti

Guest Editors: P. Gnerre, R. Frediani, R. Risicato, M. Rondana, R. Nardi

Società Scientifica FADOI - Organigramma

PRESIDENTE NAZIONALE

Andrea Fontanella, Napoli, Italy

PRESIDENTE ELETTO

Dario Manfellotto, Roma, Italy

PAST PRESIDENT

Mauro Campanini, Novara, Italy

SEGRETARIO

Micaela La Regina, La Spezia, Italy

SEGRETARIO VICARIO

Andrea Montagnani, Grosseto, Italy

STAFF DI SEGRETERIA

<i>Comunicazione</i>	<i>Claudia Tieri, Bari, Italy</i>
<i>Ricerca</i>	<i>Roberta Re, Novara, Italy</i>
<i>Formazione</i>	<i>Maurizia Gambacorta, Todi (PG), Italy</i>

TESORIERE

David Terracina, Roma, Italy

STAFF DI TESORERIA

Francesco D'Amore, Roma, Italy

PRESIDENTE FONDAZIONE FADOI

Mauro Campanini, Novara, Italy

COORDINATORE

Giuseppe Augello, Canicattì (AG), Italy

DIPARTIMENTO PER LA RICERCA CLINICA FADOI

<i>Direttore</i>	<i>Francesco Dentali, Varese, Italy</i>
<i>Supervisor per la Ricerca</i>	<i>Giancarlo Agnelli, Perugia, Italy</i>

**DIPARTIMENTO PER LA FORMAZIONE
E AGGIORNAMENTO**

Direttore *Mauro Silingardi, Bologna, Italy*

COORDINAMENTO FORMAZIONE

AREA CENTRO-NORD

Francesco Orlandini, La Spezia, Italy

COORDINAMENTO FORMAZIONE

AREA CENTRO-SUD

Generoso Uomo, Napoli, Italy

COORDINATORE COMMISSIONE GIOVANI

Flavio Tangianu, Oristano, Italy

**MEMBRO FISM E RESPONSABILE
PER L'INNOVAZIONE IN MEDICINA INTERNA**

Antonino Mazzone, Legnano (MI), Italy

ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE

Editor in Chief *Giorgio Vescovo, Padova, Italy*

RESPONSABILE DEI

QUADERNI DELL'ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE

Paola Gnerre, Savona, Italy

SUPERVISOR EDITOR DEI

QUADERNI DELL'ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE

Roberto Nardi, Bologna, Italy

**DELEGATO FADOI ITALIAN STROKE ORGANIZATION
E CONSULTA CARDIOVASCOLARE**

Michele Stornello, Siracusa, Italy

RAPPORTI CON EFIM

Antonio Brucato, Bergamo, Italy
Gualberto Gussoni, Milano, Italy
Ombretta Para, Firenze, Italy
Giorgio Vescovo, Padova, Italy

RESPONSABILE SITO NAZIONALE

Salvatore Lenti, Arezzo, Italy

RESPONSABILE SISTEMA GESTIONE QUALITÀ

Franco Bertì, Roma, Italy

RESPONSABILE CLINICAL COMPETENCE

Antonino Mazzone, Legnano (MI), Italy

RESPONSABILE AREA ECOGRAFIA

Francesco Cipollini, Ascoli Piceno, Italy
Marcello Romano, Catania, Italy

RESPONSABILE MEDICINA DI GENERE

Cecilia Politi, Isernia, Italy

RESPONSABILE AREA NUTRIZIONE

Roberto Risicato, Siracusa, Italy
Massimo Rondana, Pordenone, Italy
Luciano Tramontano, Praia a Mare (CS), Italy

RESPONSABILE AREA DI CLINICAL GOVERNANCE

Giovanni Iosa, Cesenatico (FC), Italy
Stefano De Carli, Udine, Italy

AREA SLOW MEDICINE

Roberto Frediani, Chieri (TO), Italy
Luigi Lusiani, Castelfranco Veneto (TV), Italy

AREA DOLORE

Domenico Panuccio, Bologna, Italy
Giuseppe Civardi, Piacenza, Italy

AREA CRITICA IN MEDICINA INTERNA

Carlo Nozzoli, Firenze, Italy

RESPONSABILE AGGIORNA FADOI

Giuliano Pinna, Asti, Italy

Italian Journal of Medicine

*A Journal of Hospital
and Internal Medicine*



PRESIDENTE FONDAZIONE

Mauro Campanini, *Novara, Italy*

COORDINATORE

Giuseppe Augello, *Canicattì (AG), Italy*

DIPARTIMENTO PER LA RICERCA CLINICA FADOI

Direttore Francesco Dentali, *Varese, Italy*
Supervisor per la Ricerca Giancarlo Agnelli, *Perugia, Italy*

SEGRETERIA

Grazia Panigada, *Pescia (PT), Italy*

DELEGATO SIF

Francesco Rossi, *Napoli, Italy*

DELEGATO ANÍMO

Alberto Dal Molin, *Novara, Italy*

RESPONSABILE AREA MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Paolo Verdecchia, *Assisi (PG), Italy*

STAFF AREA MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Cecilia Becattini, *Perugia, Italy*
Pierpaolo Di Micco, *Napoli, Italy*
Fernando Gallucci, *Napoli, Italy*
Alessandro Squizzato, *Varese, Italy*

RESPONSABILE AREA MALATTIE INFETTIVE

Ercole Concia, *Verona, Italy*

STAFF AREA MALATTIE INFETTIVE

Anna Maria Azzini, *Verona, Italy*
Gianluca Giuri, *Castelnuovo ne' Monti (RE), Italy*
Matteo Giorgi Pierfranceschi, *Piacenza, Italy*
Carlo Tascini, *Pisa, Italy*

RESPONSABILE AREA MALATTIE RESPIRATORIE

Leonardo Fabbri, *Reggio Emilia, Italy*

STAFF AREA MALATTIE RESPIRATORIE

Bianca Beghè, *Reggio Emilia, Italy*
Gaetano Cabibbo, *Modica (RG), Italy*
Francesco Corradi, *Firenze, Italy*
Francesco Ventrella, *Cerignola (FG), Italy*

RESPONSABILE AREA MALATTIE REUMATOLOGICHE

Carlo Salvarani, *Reggio Emilia, Italy*

STAFF AREA MALATTIE REUMATOLOGICHE

Paola Faggioli, *Legnano (MI), Italy*
Laura Morbidoni, *Senigallia (AN), Italy*
Nicolò Pipitone, *Reggio Emilia, Italy*
Tito D'Errico, *Napoli, Italy*

RESPONSABILE AREA MALATTIE METABOLICHE

Roberto Vettor, *Padova, Italy*

STAFF AREA MALATTIE METABOLICHE

Tiziana Attardo, *Agrigento, Italy*
Giovanni Gulli, *Savigliano (CN), Italy*
Ada Maffettone, *Napoli, Italy*

Maurizio Nizzoli, *Forlì, Italy*

RESPONSABILE AREA ORGANIZZATIVA IN MEDICINA INTERNA

Antonio Greco, *San Giovanni Rotondo (FG), Italy*

STAFF AREA ORGANIZZATIVA IN MEDICINA INTERNA

Marco Candela, *Jesi (AN), Italy*
Giovanni Mathieu, *Pinerolo (TO), Italy*
Valentino Moretti, *San Daniele del Friuli (UD), Italy*
Filomena Pietrantonio, *Brescia, Italy*
Elisa Romano, *La Spezia, Italy*

DIRETTORE DIPARTIMENTO PER LA FORMAZIONE E AGGIORNAMENTO

Mauro Silingardi, *Bologna, Italy*

COORDINAMENTO DI AREA FORMATIVA CENTRO-NORD

Francesco Orlandini, *La Spezia, Italy*

COORDINAMENTO DI AREA FORMATIVA CENTRO-SUD

Generoso Uomo, *Napoli, Italy*

STAFF DIPARTIMENTO PER LA FORMAZIONE E AGGIORNAMENTO

Roberto Frediani, *Chieri (TO), Italy*
Marco Grandi, *Sassuolo (MO), Italy*

SEGRETERIA DIPARTIMENTO PER LA FORMAZIONE E AGGIORNAMENTO

Luigi Magnani, *Voghera (PV), Italy*

BOARD SCIENTIFICO

Clelia Canale, *Reggio Calabria, Italy*
Fabrizio Colombo, *Milano, Italy*
Giuseppe De Matthaeis, *Città Sant'Angelo (PE), Italy*
Massimo Giusti, *Torino, Italy*
Luca Masotti, *Cecina (LI), Italy*
Andrea Montagnani, *Grosseto, Italy*
Nicola Mumoli, *Livorno, Italy*
Maurizio Ongari, *Porretta Terme (BO), Italy*
Ruggero Pastorelli, *Colleferro (RM), Italy*
Fulvio Pomerio, *Savigliano (CN), Italy*
Roberto Risicato, *Siracusa, Italy*
Antonio Sacchetta, *Treviso, Italy*
Giancarlo Tintori, *Pisa, Italy*

COMMISSIONE TECNICHE E METODICHE INNOVATIVE DI FORMAZIONE E VERIFICA

Responsabile dell'Innovazione in Medicina Interna
Antonino Mazzone, *Legnano (MI), Italy*

STAFF

Francesco Dentali, *Varese, Italy*
Andrea Montagnani, *Grosseto, Italy*
Filippo Pieralli, *Firenze, Italy*

DIRETTORE SCIENTIFICO FONDAZIONE FADOI

Gualberto Gussoni, *Milano, Italy*

QUADERNI - Italian Journal of Medicine

ALIMENTAZIONE, SALUTE E LONGEVITA' NEI PAZIENTI ADULTI

Guest Editors: P. Gnerre, R. Frediani, R. Riscato, M. Rondana, R. Nardi

*Quel tanto che a bere ti basta, ed a mangiare e a vestire, cercalo pure, che in questo ancor sei scusato.
Ma il resto tutto è vano, e vuoto, e tu bada bene a non venderti via la vita preziosa per questo.*
Omar Khayyam, (1048-1131), Quartine

RASSEGNE

La dieta occidentale ha modificato le ancestrali attitudini alimentari dell'uomo dell'era paleolitica?	1
R. Nardi, P. Gnerre	
Alimentazione e longevità	5
A. Mazza, G. Torin	
Rischio cardiovascolare e alimentazione: punto della situazione . . .	13
E. Filippini, G. Di Pasquale	
Ripensare gli obiettivi terapeutici: abbassare il colesterolo LDL o ridurre l'insulino-resistenza e lo stato pro-infiammatorio?	21
L. Briatore	
La dieta DASH nelle malattie cardiovascolari e dismetaboliche	31
A. Bosio, G. Pinna	
I falsi miti: quello che il medico deve dire al suo paziente per evitare i preconcetti ai fini di una buona educazione alimentare	41
M. Malta	
Focus su alcool e salute	49
M. Visconti	
Il paradosso francese; vantaggi e svantaggi presunti o certi del consumo quotidiano di vino.	61
S. Maccariello, G. Ballardini	
Olio e salute: le diverse tipologie in commercio, miti, preconcetti, metodi di cottura, svantaggi e alimentazione sana	69
C. Parodi, E. Ottaviano	
La nutrizione nell'anziano fragile.	77
R. Riscato, M. Rondana	
Anoressia: lo stato dell'arte.	79
G. Tenconi	
Obesità sarcopenica	91
F. Macchi, P. Brandimarte, A. Babbanini, G. Amadio, A. Martini, A. Zanotelli, G. Zoso, A.P. Rossi	
FODMAP e <i>gluten sensitivity</i>: quali evidenze e quale dieta?	95
C. Tieri	

QUADERNI - Italian Journal of Medicine

Dieta priva di glutine: quali rischi (in assenza di celiachia)?	105
F. Tangianu	
Cibi crudi o cotti, quali tutele per i consumatori?	111
E. Guberti	
Integratori alimentari: uso e abuso.	115
C. Parodi, F. Pivari	
Ruolo della nutraceutica in Medicina Interna: indicazioni e limiti . .	125
A.F.G. Cicero, F. Fogacci	
Dieta chetogenica: pro e contro	133
A. Casola, L. Bianchi, S. Detrenis, M. del Mar Jordana-Sanchez, S. Pioli, M. Meschi	

Non-commercial use only

La dieta occidentale ha modificato le ancestrali attitudini alimentari dell'uomo dell'era paleolitica?

Roberto Nardi,¹ Paola Gnerre²

¹Medicina Interna, Bologna; ²Medicina 2, Ospedale San Paolo, Savona, Italia

Introduzione

Il termine *Paleolitico* si riferisce al periodo della storia del genere *Homo*, che inizia più di 2 milioni di anni fa e continua fino a circa 10,000 anni fa, fino al periodo neolitico, quando gli umani cominciarono a coltivare piante (prevalentemente cereali) e accudire animali domestici.¹ Questa fase della nostra storia evolutiva ha dato un contributo definitivo all'attuale composizione genetica dell'uomo, in parte in risposta alle influenze alimentari di quel tempo.² La dieta *paleolitica* si basava sul consumo alimentare di carne magra, pesce, verdure a foglie e crucifere, bacche, radici, uova e noci, frutta in quantità limitata, con esclusione di latticini, cereali, legumi, grassi raffinati, sale, alcool e zucchero.^{3,4} In realtà prima dell'avvento della moderna agricoltura, per cui l'uomo è diventato un coltivatore stanziale, con interessi nell'agro-pastorizia, non esisteva un singolo modello nutrizionale paleolitico. Le scelte del cibo dipendevano prevalentemente dalla latitudine e dal clima geografico.⁵ Le diete dei nostri antenati variavano considerevolmente nella composizione dei macronutrienti e nella proporzione di verdura rispetto a cibi animali, ma erano prive di cereali. Del resto la fine del periodo paleolitico viene fatta coincidere proprio con l'introduzione dell'agricoltura.⁶ Il Paleolitico è chiamato anche *età della caccia e della raccolta* e, in effetti, gli ominidi erano cacciatori-raccoglitori (*hunter-gatherers*). L'*Homo erectus*, risalente a 1,8-1,5 milioni di anni fa, è il primo vero antenato dei cacciatori-raccoglitori. Ancora oggi, appena a sud dell'Equatore, in Tanzania,

nei pressi del lago Eyasi, vivono gli Hadza, una piccola tribù di circa 1300 cacciatori-raccoglitori: una delle ultime rimaste in Africa, la cui alimentazione, a base di frutti di baobab, bacche selvatiche ricche in polifenoli, tuberi ricchi di fibre, carne animale, porco-spino e miele, è in grado di modificare in pochi giorni (purtroppo in maniera rapidamente reversibile) il microbioma intestinale in soggetti abituati alla dieta occidentale (Tabella 1).⁷

La discordanza evolutiva e l'adattabilità nutrizionale dell'uomo: il genotipo parsimonioso e l'alimentazione occidentale

Gli alimenti disponibili per gli ominidi variavano ampiamente, secondo il periodo paleontologico, la posizione geografica e le condizioni stagionali. In tal modo venne mantenuta una linea ancestrale dell'uomo, finalizzata alla versatilità dell'onnivoro, che caratterizza ancora oggi la maggior parte dei primati. La selezione naturale ci ha in sostanza fornito l'adattabilità nutrizionale; tuttavia, gli esseri umani oggi si trovano ad affrontare problemi di salute legati alla dieta. La discrepanza tra genoma originale ed influenze esterne, compresa l'alimentazione, può avere un ruolo determinante nell'evoluzione e nell'adattabilità dell'uomo al contesto ambientale.⁵ In condizioni relativamente costanti, le caratteristiche genetiche medie di una popolazione tendono a rimanere stabili, senza cambiamenti. Se il contesto ambientale si modifica in modo permanente, si evidenzia una *discordanza evolutiva* tra genoma originale delle specie e l'ambiente, con selezione di nuove caratteristiche della popolazione.^{8,9} Tale discrepanza evolutiva, ascrivibile anche alle variazioni delle abitudini nutrizionali nell'Occidente contemporaneo, può comportare fenotipicamente la comparsa di malattie (le cosiddette *malattie della civiltà*).^{2,10-17} La teoria del *genotipo parsimonioso* (o *risparmiatore*) fu proposta da Neel nel 1962 per spiegare la crescente incidenza del diabete nel mondo occidentale.¹⁸ Il genotipo risparmiatore (detto anche dell'*accaparramento*) era finalizzato nel Paleolitico alla necessità di utilizzare al meglio l'abbondanza di

Corrispondente: Paola Gnerre, Medicina 2, Ospedale San Paolo, Savona, Italia.
E-mail: pgnerre@yahoo.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2019
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2019; 7(7):1-4

Tabella 1. In cosa consisterebbe la *Paleo dieta*?

La Paleo dieta è una dieta a basso consumo di carboidrati, con impiego di carne, pesce, vegetali e frutta fresca e secca

Andrebbero eliminati alcuni alimenti, quali:

- zucchero aggiunto (bibite, dolcificanti, caramelle, snack zuccherini, ...)
- alimenti trasformati (cibo preconfezionato, cibi con additivi, ...)
- grassi trans e oli vegetali (olio di mais, olio di soia, olio di arachidi)
- grano e derivati (frumento, avena, orzo, mais, ...)
- latticini (latte, formaggio, panna, yogurt, ...)
- legumi (ceci, lenticchie, fagioli blu, fagioli, fagioli neri)

Potrebbero essere assunti, senza restrizioni o conteggio delle calorie:

- Carne (manzo, maiale, pollo, tacchino, uova, ...)
- Pesce (salmone, tonno, trota, sardine, ...)
- Frutta fresca (uva, bacche, pompelmi, banane, arance, mele, ...)
- Verdure fresche (cetrioli, avocado, pomodori, zucche invernali ed estive, lattuga, asparagi, cavoli, carote, sedano, ...)
- Grassi buoni (olio d'oliva, olio di cocco, olio di semi di lino, olio di avocado, strutto, grasso d'anatra, grasso di manzo, ...)
- Noci e semi (mandorle, noci del Brasile, pistacchi, semi di girasole, semi di sesamo, noci, noci pecan...)

Fonte dei dati: <http://paleodiet.net/>

alimenti proteici e ricchi di grasso nei periodi di grande disponibilità di carcasse animali, rispetto a lunghi periodi di carestia alimentare.¹⁹ Il fenotipo risultante dall'espressione di questo tipo genetico comporta, in presenza di eccessivo apporto alimentare, una stimolazione della secrezione insulinica e resistenza all'insulina, accumulo di grasso, obesità e insorgenza di diabete mellito.^{20,21} La discordanza fra la biologia geneticamente determinata e i modelli nutrizionali occidentali contemporanei ha sostanzialmente alterato le caratteristiche nutrizionali delle diete ancestrali degli ominidi, relativamente a: i) carico glicemico; ii) composizione degli acidi grassi; iii) composizione dei macronutrienti; iv) densità dei micronutrienti; v) equilibrio acido-base; vi) rapporto sodio-potassio; e vii) contenuto di fibre. Il conflitto fra il nostro antico genoma con le caratteristiche nutrizionali dei cibi introdotti di recente nella nostra alimentazione può essere alla base di molte delle malattie croniche della civiltà occidentale.⁵

L'introduzione di una dieta *paleolitica* sull'uomo può avere qualche vantaggio?

Gli studi disponibili sugli effetti di una *paleo-dieta* sullo stato di salute sono pochi e limitati ad un'esigua numerosità di casi.²² Una dieta di tipo paleolitico seguita per due settimane ha consentito di migliorare diversi fattori di rischio cardio-vascolare (ridotta pressione arteriosa sisto-diastolica, colesterolemia totale e HDL, trigliceridemia) e di diminuire i fattori costituenti la sindrome metabolica (MetS), rispetto ad una dieta di riferimento *sana*,²³ così come di ottenere un miglioramento della tolleranza al glucosio, una diminuzione della secrezione insulinica ed un aumento della sensibilità all'insulina, con notevole miglioramento del profilo lipidico.²⁴ La dieta

paleolitica migliora il controllo glicemico e i valori di leptina, preservando la massa magra e favorendo il benessere cardio-vascolare.²⁵ Da una revisione sistematica con metanalisi di 4 studi randomizzati risulterebbe che una dieta paleolitica è in grado di migliorare complessivamente i cinque componenti della MetS (ovvero: circonferenza addominale, pressione arteriosa, glicemia, trigliceridemia e HDL colesterolo a digiuno) considerati insieme, ma senza raggiungere risultati significativi per l'HDL colesterolo e la glicemia. Per ciascuno dei singoli componenti della MetS il miglioramento veniva considerato *moderato*, così come per la perdita di peso corporeo rispetto ai gruppi di controllo.²⁶

Conclusioni

Nonostante la disponibilità di diversi contributi della Letteratura scientifica su potenziali favorevoli effetti sulla salute dell'introduzione di una dieta *paleolitica*, riteniamo che non esistano elementi definitivi di evidenza scientifica rispetto a tale proposizione. Del resto, non mancano critiche di merito, rivolte in particolare alla revisione di Manheimer *et al.*²⁶⁻³⁰ In una recente lettera all'Editore, sono stigmatizzati evidenti limiti degli studi e delle metanalisi disponibili. Sono evidenziati possibili bias di selezione, errori nelle scelte dei gruppi di confronto, una possibile scarsa significatività statistica e rilevanza clinica dei risultati, nonché il fatto che una paleo-dieta è di per sé squilibrata, escudendo prodotti lattiero-caseari, utili fonti di proteine, calcio e fosforo e i cereali, alimenti base poco costosi per la maggior parte delle popolazioni.³¹ In sostanza, prima di raccomandare ai nostri pazienti una dieta *paleolitica* dovremmo poter disporre di maggiori evidenze scientifiche.

Bibliografia

1. Brandt N. Evolutionary and Geological Timelines; 2007. Available from: http://www.talkorigins.org/origins/geo_timeline.html
2. Eaton SB, Konner M. Paleolithic Nutrition - A Consideration of Its Nature and Current Implications. *N Engl J Med* 1985;312:283-9.
3. Cordain L, Miller JB, Eaton SB, et al. Plant-animal subsistence ratios and macronutrient energy estimations in worldwide hunter-gatherer diets. *Am J Clin Nutr* 2000; 71/3:682-92.
4. Kuipers RS, Luxwolda MF, Dijck-Brouwer DA, et al. Estimated macronutrient and fatty acid intakes from an East African Paleolithic diet. *Br J Nutr* 2010;104/11: 1666-87.
5. Cordain L, Eaton SB, Sebastian A, et al. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 2005;81:341-54.
6. Toth N, Schick K. *Handbook of Paleoanthropology*. Springer, Berlin-Heidelberg: Elsevier; 2007. p. 1963.
7. Smits SA, Leach J, Sonnenburg ED, et al. Seasonal cycling in the gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers of Tanzania. *Science* 2017;357:6353.
8. Gould SJ. *The structure of evolutionary theory*. Cambridge, MA: Harvard University Press; 2002.
9. Boaz NT. *Evolving health: the origins of illness and how the modern world is making us sick*. New York: Wiley & Sons, Inc.; 2002.
10. Nesse RM, Williams GC. *Why we get sick. The new science of Darwinian medicine*. New York: Times Books; 1994.
11. Eaton SB, Konner M, Shostak M. Stone agers in the fast lane: chronic degenerative diseases in evolutionary perspective. *Am J Med* 1988;84:739-49.
12. Cordain L, Gotshall RW, Eaton SB. Physical activity, energy expenditure and fitness: an evolutionary perspective. *Int J Sports Med* 1998;19:328-35.
13. Cordain L. Cereal grains: humanity's double edged sword. *World Rev Nutr Diet* 1999;84:19-73.
14. Cohen MN. *Health and the rise of civilization*. London: Yale University Press; 1989.
15. Abrams HL. The relevance of Paleolithic diet in determining contemporary nutritional needs. *J Appl Nutr* 1979;31:43-59.
16. Truswell AS. Diet and nutrition of hunter-gatherers. In: *Health and disease in tribal societies*. New York: Elsevier; 1977. pp 213-221.
17. Frassetto L, Morris RC Jr, Sellmeyer DE, et al. Diet, evolution and aging - the pathophysiologic effects of the postagricultural inversion of the potassium-to-sodium and base-to-chloride ratios in the human diet. *Eur J Nutr* 2001;40:200-13.
18. Neel JV. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Gen* 1962;14: 353-62.
19. O'Dea K. Overview of the thrifty genotype hypothesis. *Asia Pacific J Clin Nutr* 1995;4:339-40.
20. Eaton SB, Cordain L. Evolutionary aspects of diet: old genes, new fuels. *Nutritional changes since agriculture*. *World Rev Nutr Diet* 1997;81:26-37.
21. Lev-Ran A. Genotipo parsimonioso, obesità, diabete e la società dello spreco. *GIDM* 2000;20:199-221.
22. Pitt CE. Cutting through the Paleo hype: The evidence for the Palaeolithic diet. *Royal Austral College Gen Pract* 2016;45:35-8.
23. Boers I, Muskiet FAJ, Berkelaar E, et al. Favourable effects of consuming a Palaeolithic-type diet on characteristics of the metabolic syndrome: a randomized controlled pilot-study. *Lipids Health Dis* 2014;13:160.
24. Frassetto LA, Schloetter M, Mietus-Synder M, et al. Metabolic and physiologic improvements from consuming a paleolithic, hunter-gatherer type diet. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:947-55.
25. Otten J, Stomby A, Waling M, et al. Effects of a Paleolithic diet with and without supervised exercise on fat mass, insulin sensitivity, and glycemic control: a randomized controlled trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabet Metab Res Rev* 2017;33:2828.
26. Manheime EW, van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Pijl H. Paleolithic nutrition for metabolic syndrome: systematic review and meta-analysis, *Am J Clin Nutr* 2015;102: 922-32.
27. Brown AW, Ioannidis JP, Cope MB, et al. Unscientific beliefs about scientific topics in nutrition. *Adv Nutr* 2014;5:563-5.
28. Bland JM, Altman DG. Best (but oft forgotten) practices: testing for treatment effects in randomized trials by separate analyses of changes from baseline in each group is a misleading approach. *Am J Clin Nutr* 2015; 102:991-4.
29. Hooper L, Martin N, Abdelhamid A, Davey Smith G. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;6:CD011737.
30. Fenton TR, Tough SC, Lyon AW, et al. Causal assessment of dietary acid load and bone disease: a systematic review & meta-analysis applying Hill's epidemiologic criteria for causality. *Nutr J* 2011;10:41.
31. Fanton TR, Fanton CJ. Paleo diet still lacks evidence. *Am J Clin Nutr* 2016;104:844-84.

Non-commercial use only

Alimentazione e longevità

Alberto Mazza,¹ Gioia Torin²

¹Centro Ipertensione di Eccellenza Europea (ESH), UOC di Medicina Interna, Azienda ULSS5 Polesana, Ospedale di Rovigo e Società Italiana di Nutraceutica (SINut), Sezione Triveneta, Rovigo; ²UOC di Medicina Interna C, Università di Verona, Verona, Italia

Introduzione

I dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità indicano che dopo il Giappone, l'Italia è lo stato con una migliore aspettativa di vita che risulta essere di 78,5 anni per i maschi e di 84 per le femmine.¹ Dagli anni '50 l'aumento dell'aspettativa di vita ha registrato un importante incremento in particolare per la riduzione della mortalità infantile, per la scoperta di nuove terapie mediche e chirurgiche e per il miglioramento dello stile di vita.² Infatti se la genetica spiega una piccola parte l'aspettativa di vita dell'uomo, molto dipende dell'interazione tra i geni ed i fattori ambientali ed in particolare con le abitudini alimentari.³

Per quest'ultimo aspetto esistono al mondo modelli virtuosi e come sopra accennato il più significativo è quello di Okinawa, un arcipelago del Giappone che detiene il record della longevità.⁴ La regola principale alla base del segreto della longevità di questa popolazione è che *il cibo è una medicina (ishokudoghen)*, tanto che gli abitanti di Okinawa sono vegetariani, consumano frutta, verdura, soia e i suoi derivati, pesce e alga konbu ed assumono il 30-40% di calorie in meno rispetto alle aree geografiche occidentali.⁵ La seconda regola di questa popolazione è il *senso di appartenenza e la consapevolezza di svolgere un ruolo importante per la comunità (yuimaru)* che rafforza l'importanza dello stato di salute derivante da una corretta alimentazione.

In Italia, nonostante sia il secondo paese più longevo al mondo, non è ancora ben radicato il concetto

secondo il quale la longevità *non è un problema per vecchi* ma al contrario, è un *tema per i giovani di oggi e di quelli di domani* dove il comune denominatore è rappresentato da una corretta alimentazione sia qualitativa che quantitativa.⁶

Per quest'ultimo aspetto numerosi studi confermano gli effetti preventivi della *restrizione calorica* sulle malattie neurodegenerative e cardiovascolari che a loro volta condizionano la longevità.⁷ D'altra parte, l'aumento della longevità è una delle conquiste più importanti della nostra era, ma è allo stesso tempo una delle maggiori sfide per i sistemi di welfare dei paesi occidentali e comporta profondi cambiamenti dal punto di vista sociale, culturale e medico-scientifico. Infatti se oggi l'aspettativa di vita media è salita a 82 anni, nel 2050 sarà 86,2 anni e gli ultraottantenni saranno il 12,9% della popolazione italiana (cioè oltre uno ogni 8 persone) e di questo bisogna tenerne conto in modo globale⁸ per avere una longevità sana e non malata.

Scopo di questa monografia è di affrontare in modo sistematico il ruolo tra alimentazione e salute, traendo spunto dalle osservazioni epidemiologiche e dalle evidenze scientifiche e sperimentali che hanno individuato nello stile di vita e nell'alimentazione fattori protettivi che prevengono lo sviluppo delle malattie croniche (in primis cardiovascolari e neuro-degenerative) e neoplastiche che fortemente influenzano la longevità.

Il modello giapponese di Okinawa, ha dimostrato che alimentazione e longevità sono strettamente correlate, e la sua adozione svolge un'azione protettiva contro l'insorgenza di patologie cardiovascolari, neurodegenerative e neoplastiche.

Longevità, salute e medicina

Le scoperte scientifiche degli ultimi anni hanno radicalmente trasformato la prospettiva con cui guardare all'invecchiamento e alla longevità, grazie all'introduzione del principio secondo il quale la durata e qualità della vita può essere modulata dall'individuo stesso. Se fino a poco fa si pensava che gli unici strumenti a disposizione della longevità fossero essenzial-

Corrispondente: Alberto Mazza, UOC Medicina Interna, Azienda ULSS 5 Polesana, Ospedale di Rovigo, Viale Tre Martiri, 140, 45100 Rovigo, Italia.
Tel.: +39.0425.394567.
E-mail: alberto.mazza@aulss5.veneto.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2019
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2019; 7(7):5-12

mente il miglioramento dei risultati della medicina e delle condizioni di vita, oggi sappiamo che la durata dell'esistenza è geneticamente determinata.⁹

D'altra parte è altrettanto ben noto che gli stili di vita adottati possono interagire con i nostri geni per modificarne l'azione e che disponiamo di farmaci in grado di intervenire sulla funzione dei geni dell'invecchiamento.¹⁰ In altre parole, parlare di longevità come fenomeno demografico senza partire dalla rivoluzione culturale della medicina moderna diventa riduttivo, tanto che la medicina dapprima *difensiva* (con l'obiettivo di guarire o comunque difendere le persone malate) è oggi giorno *preventiva* (con lo scopo di impedire che le persone diventino malate). La longevità quindi non è più un concetto anagrafico, ed il prolungamento della vita non è un prolungamento della durata della malattia ma *della qualità della vita*.¹¹

Studi clinici ed epidemiologici stimano che il 64% delle terapie farmacologiche vengono assunte dopo i 65 anni e che dopo questa età aumentano parallelamente i ricoveri ospedalieri, creando una situazione economicamente difficilmente sostenibile dal sistema sanitario nazionale.¹² In realtà, ciò che dovrebbe creare interesse scientifico e di gestione delle risorse sanitarie non è la longevità in sé, ma la *longevità sana*. Numerosi dati scientifici stanno infatti fornendo le basi per l'elaborazione di nuove strategie atte a risolvere il problema di una popolazione che vive sempre più a lungo, ma con qualità di vita scadente tanto che la ricerca ha individuato che le malattie croniche tipiche della terza età, quali l'ipertensione arteriosa, il diabete, le patologie cardiovascolari (in primi lo scompenso cardiaco), neuro-degenerative ed il cancro, noti come i *big killer dell'anziano*, sono modulate da processi infiammatori.¹³ L'infiammazione modifica il genoma, causa mutazioni ai geni, ma agisce in combinazione con l'azione degli stili di vita che adottiamo e con l'ambiente in cui viviamo.¹⁴ Quindi si può facilmente intervenire su componenti modificabili che modulano l'invecchiamento come il tabagismo, l'attività fisica ed una corretta alimentazione attuando stili di vita di per sé semplici e che costano poco alla singola persona e quasi nulla alla comunità. Alcune di queste azioni, come l'attività fisica, può essere intrapresa anche in età avanzata, tanto che è dimostrato che 30 minuti di camminata al giorno, a qualunque età riduce il rischio cardiovascolare e ritarda l'insorgenza di malattie neuro-degenerative.^{15,16}

Al pari dell'attività fisica, l'alimentazione è un fattore di *buona vecchiaia* a qualsiasi età, e la *restrizione calorica* lo è in primis. Infatti è noto che negli animali la riduzione drastica delle calorie assunte quotidianamente riduce l'incidenza di molte malattie e prolunga la durata della vita fino al 40% ed i primi studi sull'uomo stanno confermando simili risultati.¹⁷ In altre parole, adeguata informazione, educazione

alla salute e responsabilità individuale sono la base *della ricetta* per una longevità sana ed i fattori pro-longevità sono innanzitutto rappresentati dalla restrizione calorica, da un'alimentazione frugale e prevalentemente vegetariana.¹⁷

Genetica, alimentazione, stile di vita e fattori ambientali interagiscono tra loro determinando la longevità dell'individuo. Scopo della medicina moderna è di garantire una longevità sana.

La corretta alimentazione: il segreto della longevità

La longevità è il risultato di una formula che mette insieme scienza e stili di vita. La scienza si occupa ormai da anni delle condizioni di vita migliori per mantenere una salute longeva, lo stile di vita rappresenta ancora la parte modificabile della biologia.¹⁸ Contrariamente al passato, le generazioni più recenti hanno a disposizione strumenti di informazione per evitare errori comportamentali che sono invece risultati fatali a molte persone decenni fa. Tali comportamenti, come l'alimentazione che fa parte della nostra quotidianità, sembrano scontati ma invece condizionano lo stato di salute e la longevità.

Negli ultimi anni si è cominciato a chiarire il legame tra alimentazione e salute, sia con osservazioni epidemiologiche che con evidenze sperimentali che hanno individuato nello stile di vita fattori protettivi e non-protettivi che invece favoriscono lo sviluppo delle malattie, in particolare delle neoplasie.¹⁹ L'alimentazione ha una stretta correlazione con l'insorgenza delle malattie croniche come neoplasie, diabete e malattie cardiovascolari. In altre parole alimentarsi seguendo indicazioni sensate e supportate dalle scoperte scientifiche è come stipulare un'assicurazione che ci preserva in uno stato di benessere prolungato e che in caso di malattia, si è pronti ad affrontare l'emergenza con le risorse adeguate. Un fraintendimento frequente è che per *mangiare sano* si debbano applicare regole che vanno indietro nel tempo, i consigli sani delle nonne e degli antichi, preziosi in tanti frangenti ma non quando si deve considerare la qualità dei cibi. Oggi infatti l'alimentazione è oggetto di studio scientifico, quindi il nostro comportamento alimentare dovrebbe essere la naturale conseguenza delle indicazioni dei ricercatori e la risposta di ciò che *fa male e o fa bene*, è fornito dalla scienza e non nelle leggende popolari. La longevità nella sua formula mista scientifica e delle applicazioni di stili di vita, si compone di elementi specifici ma anche gradevoli senza sacrificare necessariamente il gusto, partendo dal motto che *mangiare meglio è vivere di più*. Ecco perché un decennio fa²⁰ è stato formulato un decalogo di raccomandazioni ritenute fondamentali per prevenire o nel ritardare le malattie neoplastiche e cardiovascolari (Tabella 1). Inoltre dal punto di vista scientifico gli anziani

ed in particolare i grandi anziani ed i centenari sono un laboratorio a cielo aperto che può insegnarci a capire i meccanismi che fanno invecchiare e ammalare il nostro organismo e sui determinanti biologici della longevità.²¹ Se da un lato, l'estrema longevità dipende sicuramente da una genetica favorevole, dall'altro esistono numerose variabili in grado di migliorare o peggiorare la possibilità di un invecchiamento privo di malattie e gli alimenti di cui ci nutriamo sono sicuramente la variabile ambientale più rilevante nel determinare la longevità di un individuo.

La scienza medica spiega i meccanismi alla base della longevità, in particolare osservando stile di vita ed alimentazione degli ultracentenari per poi formulare raccomandazioni atte a prevenire o ritardare le malattie croniche.

I cibi della salute: i meccanismi biologici della longevità

L'abitudine a nutrirsi in *modo ipo-calorico* è stata riscontrata come tipica caratteristica delle popolazioni ad alta percentuale di centenari, in quanto tale condizione sembra facilitare l'attivazione di meccanismi di difesa cellulare che proteggono l'organismo dalle malattie degenerative.²² Gli studi sulla *restrizione calorica* hanno poi permesso di scoprire le proteine chiave che regolano la longevità, quali le *Sirtuine*²³ e l'*FOXO3A*²⁴ che proteggono il DNA e regolano i processi di difesa cellulare, l'*AMPK*²⁵ e il *PGC1-a* che regolano il metabolismo e la biogenesi dei mitocondri.²⁶ Tali proteine sono attivate anche da alcuni composti presenti nella dieta in particolare nei vegetali e nella frutta come le antocianine e il resveratrolo,²⁷ appartenenti alla famiglia dei polifenoli, che sono in grado di

attivare in maniera specifica i meccanismi di longevità cellulare. La maggioranza di questi composti è inoltre dotata di una potente azione antiossidante,²⁸ effetto considerato particolarmente utile per contrastare i processi legati all'invecchiamento e di prevenire le malattie cardiovascolari. Anche gli acidi grassi polinsaturi Omega-3, presenti in grandi quantitativi nel pesce e nelle alghe, agiscono promuovendo i meccanismi genetici della longevità.²⁹

Tuttavia gli attuali stili di vita spesso frenetici della società occidentale condizionano la regolare assunzione dei suddetti nutrienti, tanto che spesso gran parte della popolazione ricorre all'uso di ingredienti aggiuntivi, noti come *nutraceutici*, ma normativamente classificati come *integratori*. Per il Ministero della Salute Italiana, gli integratori alimentari sono prodotti destinati ad integrare la comune dieta e che costituiscono una fonte concentrata di sostanze nutritive, quali le vitamine e i minerali, o di altre sostanze aventi un effetto nutritivo o fisiologico, aminoacidi, acidi grassi essenziali, fibre ed estratti di origine vegetale, sia mono-composti che pluri-composti, in forme predosate. Al giorno d'oggi l'efficacia della nutraceutica non è più da considerare *dubbia o discutibile*, tanto che la sua azione salutare è comprovata anche nell'anziano.³⁰

Ad esempio il Progetto Sprint-t (*Sarcopenia and Physical Raily IN older people: multi-component Treatment strategies*) supportato da un finanziamento europeo ed ancora in corso, ha coinvolto 1500 ultrasettantenni di tutta Europa per valutare il ruolo della supplementazione proteica nella sarcopenia.³¹ Tale condizione, caratterizzata dalla perdita di massa muscolare è tipica dell'anziano, il quale se non assume la quantità di proteine necessarie (1,2 grammi kg/peso corporeo al giorno), diventa prima fragile, poi non auto-sufficiente ed infine disabile. Evidenze scientifiche

Tabella 1. Decalogo di raccomandazioni per migliorare lo stato di malattia, prevenire peggioramenti o riprese di malattia.

Modelli salutarì	Tipo di raccomandazioni
1. Mantieniti normopeso	Indice di massa corporea tra 18-25 g/m ²
2. Pratica attività fisica	30 minuti al giorno
3. Evita bevande zuccherate e alimenti a elevato contenuto energetico	Meno grassi saturi e meno zuccheri
4. Consumare per lo più alimenti di origine vegetale	Evita i salumi
5. Limita il consumo di carne rossa	Meno di 500 g la settimana
6. Limita il consumo di alcool	1 bicchiere a pasto
7. Limita il consumo di sale	Meno di 3 g al giorno
8. Dieta bilanciata	Evitare integratori
9. L'allattamento al seno è protettivo	Rischio ridotto di neoplasia della mammella e minore incidenza di sovrappeso e obesità infantile
10. Dieta ed attività fisica anche dopo diagnosi di neoplasia	Riduce il rischio di recidive (neoplasia mammaria)

Fonte dei dati: World Cancer Research Fundation/American Institute for Cancer Research. Policy and Action for Cancer Prevention. Food, Nutrition, and Physical Activity: a Global Perspective. Washington DC: AICR; 2009.

che dimostrano che nell'anziano l'integrazione proteica con l'alimentazione ordinaria svolge effetti positivi sulla sarcopenia³² ed in particolare gli integratori a base di leucina, un aminoacido essenziale, tutelano la salute del muscolo, migliorano la sintesi proteica e prevengono le condizioni infiammatorie responsabili del suo catabolismo.³³ In altre parole un apporto maggiore di proteine, nella dieta di un soggetto over-65 è fondamentale per la prevenzione della disabilità, che a sua volta condiziona la longevità.

Contemplare nell'alimentazione adeguati quantitativi di queste sostanze, come avviene nella dieta Giapponese ed in quella Mediterranea, rappresenta una regola d'oro per favorire un invecchiamento di successo. Inoltre alcune di queste sostanze possono essere usate in maniera specifica per attivare i geni chiave che controllano metabolismo e longevità, trasformandosi in vere e proprie strategie nutrizionali per migliorare salute e qualità dell'invecchiamento.

I meccanismi fisiologici alla base della longevità sono principalmente legati all'azione antiossidante degli alimenti. La Nutraceutica sta sempre più acquisendo un ruolo di integrazione dell'alimentazione proponendo composti efficaci e ben tollerati che spesso non sono assunti con regolarità in particolare negli anziani.

Dieta Mediterranea e longevità: mito o realtà?

In questa monografia non poteva mancare una sessione dedicata al ruolo salutistico della *Dieta Mediterranea*, modello alimentare in uso nelle aree di olivi-coltura della regione mediterranea e descritto in Italia fin dagli anni '60.³⁴

Pur esistendo numerose varianti della dieta mediterranea, per essa si possono identificare alcuni compo-

nenti comuni come un alto consumo di verdure, legumi, frutta e cereali, un consumo moderatamente elevato di pesce, l'elevata assunzione di lipidi mono-insaturi associata a bassa assunzione di grassi saturi, l'assunzione moderata di latte e dei suoi derivati (soprattutto formaggio), un basso apporto di carne e dei suoi derivati e la regolare ma moderata assunzione di alcol (in particolare vino). In dettaglio, l'adozione alla Dieta Mediterranea si è dimostrata efficace nel modulare noti fattori di rischio cardiovascolare modificabili; dal punto di vista pratico un tipico modello di dieta risultato efficace nel ridurre significativamente la colesterolemia totale e la glicemia in soggetti a basso rischio cardiovascolare è visibile in Tabella 2.³⁵

Inoltre, molti studi osservazionali condotti in Europa e negli Stati Uniti hanno infatti dimostrato che l'adesione a tale dieta si associa ad una ridotta incidenza di neoplasie, sindrome metabolica, morbo di Parkinson e demenza di Alzheimer, tutte condizioni che influenzano la longevità e che sono trattate nei paragrafi seguenti.

Nella letteratura scientifica nazionale ed internazionale la dieta Mediterranea ha acquisito un ruolo fondamentale nel ridurre l'incidenza di patologie croniche e neuro-degenerative che limitano la longevità.

Dieta Mediterranea e rischio di neoplasia: evidenze scientifiche

Indagare l'associazione tra dieta mediterranea e l'incidenza di neoplasia fornisce informazioni sui potenziali effetti benefici di questa abitudine alimentare in campo oncologico. Lo studio EPIC (*European Prospective Investigation Into Cancer*), uno studio prospettico e multicentrico condotto inoltre 500.000 mila soggetti di età tra 25-70 anni di numerosi stati europei

Tabella 2. Modello settimanale di dieta Mediterranea.

Cibi	1 giorno	2 giorno	3 giorno	4 giorno	5 giorno	6 giorno	7 giorno
Cereali	100 g	100 g	100 g	100 g	100 g	100 g	100 g
Vegetali, pasta e olio d'oliva	200 g Insalata con olio d'oliva	150 g pasta con olio d'oliva	200 g insalata con olio d'oliva	200 g insalata con olio d'oliva	150 g pasta con pomodoro	200 g insalata con olio d'oliva	200 g insalata con olio d'oliva
Yogurt	150 g	150 g	150 g	150 g	150 g	150 g	150 g
Frutta	150 g	150 g	150 g	150 g	150 g	150 g	150 g
Pesce e carne	150 g pesce	100 g carne	150 g pesce	150 g pesce	100 g carne	150 g pesce	150 g pesce
Vino rosso (bicchiere)	1	1	1	1	1	1	1
Uova	1	—	—	1	—	—	1
Formaggio	—	100 g	100 g	—	100 g	100 g	—

Fonte dei dati: Mazza et al. The short-time supplementation of nutraceutical compounds improves lipid and metabolic pattern of hypertensive and hyper-cholesterolemic subjects at low cardiovascular risk. *Food and Function* 2018.

inclusa l'Italia, ha valutato mediante questionario l'aderenza alla dieta mediterranea sulla base dello score di Trichopoulou *et al.*³⁶ basato sull'assunzione di 9 alimenti (frutta e noci, verdure, legumi, cereali, lipidi, pesce, latticini, prodotti a base di carne ed alcol). Un incremento di 2 punti dello score dietetico medio basale si associava ad una riduzione dell'incidenza di neoplasia (*hazard ratio* 0.96), con maggior effetto protettivo di frutta e noci, verdure, cereali e di grassi insaturi. Al contrario un aumento del consumo di carne aumentava il rischio di incidenza di neoplasie. I risultati ottenuti hanno dimostrato che l'aderenza alla dieta mediterranea di almeno il 50%, si associa ad una modesta riduzione del rischio (4%) di incidenza di neoplasie (4,7% nei maschi e 2,4% delle femmine).³⁷

Lo Studio EPIC ha dimostrato che la dieta mediterranea si associa a modesta riduzione del rischio di incidenza di neoplasie.

Dieta Mediterranea e demenza

La dieta mediterranea sembra avere effetti protettivi anche sul decadimento cognitivo,³⁸ perché combina elementi potenzialmente benefici come pesce, acidi grassi monoinsaturi, acido folico e vitamina B12, antiossidanti e moderato consumo di etanolo. In particolare lo studio prospettico Three-City, condotto su oltre 9000 soggetti caucasici di età ≥ 65 anni ha analizzato l'aderenza alla dieta mediterranea e l'entità dei test neuropsicologici ad un follow-up compreso tra 2,5-7 anni.³⁹ In questo studio, una più elevata aderenza alla dieta mediterranea si evidenziava nei maschi in particolare sposati, mentre era minore nei soggetti con minor reddito ed attività fisica giornaliera. Gli indicatori della sfera cognitiva, tra cui l'MMSE, non si modificavano in relazione alla dieta, ma il declino medio annuale si riduceva in modo significativo incrementando l'aderenza alla dieta mediterranea. Gli stessi risultati sono stati osservati anche nello studio CHAP (*Chicago Health and Aging Project*), uno studio longitudinale su popolazione di età ≥ 65 anni, dove una maggiore adesione alla dieta mediterranea sembra più protettiva contro il decadimento cognitivo nei soggetti anziani di razza nera rispetto a quelli di razza bianca di pari età.

La dieta mediterranea, grazie in particolare alle proprietà antiossidanti dei suoi costituenti, pare rallentare la progressione del decadimento cognitivo nei soggetti con età superiore ai 65 anni, indipendentemente dalla razza.

Dieta Mediterranea e sindrome metabolica

La prevalenza della sindrome metabolica (SM), stimata essere mediamente del 30% al mondo, è in costante aumento a causa del parallelo incremento del-

l'obesità e del diabete mellito osservato negli ultimi 10 anni.⁴⁰ I principali strumenti per limitare l'insorgenza e la diffusione della SM sono rappresentati da interventi sullo stile di vita come l'aumento dell'attività fisica e l'adozione di particolari abitudini dietetiche risultate essere vantaggiose in numerosi studi clinici controllati. In particolare, nella meta-analisi di Kastorini *et al.*,⁴¹ condotta su oltre 50 studi, è emerso che l'adesione alla dieta Mediterranea riduce del 31% il rischio di sviluppare la SM (*hazard ratio* 0.69). Ciò è per lo più dovuto all'azione su sui singoli componenti della SM, tanto che l'adesione alla dieta mediterranea determina riduzione della circonferenza addominale (-0.42 cm), della trigliceridemia e della glicemia (-6.14 mg/dL e -3.89 mg/dL), dei valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica (-2.35 e -1.58 mmHg) ed un aumento del colesterolo HDL (+1.17 mg/dL). Inoltre lo studio ATTICA che ha reclutato oltre 2500 soggetti della città di Atene, ha dimostrato che l'aderenza al modello alimentare mediterraneo si associa ad una riduzione del 15% di incidenza patologie cardiovascolari.⁴² Inoltre il Framingham Heart Study Offspring Cohort⁴³ ha documentato come in una popolazione non-diabetica, l'adesione alla dieta mediterranea si associ alla riduzione dell'incidenza della SM e correla con una minor incidenza di obesità addominale, di resistenza insulinica e di dislipidemia. Infine come sopra accennato, la dieta mediterranea associata all'uso di composti nutraceutici si è dimostrata efficace nel migliorare il profilo lipidico e metabolico nei soggetti con SM.⁴⁴

La dieta mediterranea riduce il rischio di sindrome metabolica agendo sui singoli componenti (iperlipidemia, ipertensione, dislipidemia e l'aumento della circonferenza addominale) della stessa.

Dieta Mediterranea e longevità

Dati epidemiologici raccolti tra gli anni '60 e '90 nelle popolazioni mediterranee, allora caratterizzate da un basso livello di assistenza sanitaria e da un'elevata prevalenza all'abitudine tabagica, evidenziarono una minore incidenza di patologia cardiovascolari ed in particolare di mortalità coronarica rispetto ai paesi più sviluppati ed avanzati in campo sanitario dell'Europa settentrionale e del Nord America. Nel 1986, Keys *et al.*⁴⁵ ipotizzarono che la dieta avesse un effetto benefico sulle patologie coronariche, dato poi confermato negli anni successivi in numerosi studi. In uno studio greco condotto su soggetti anziani, la dieta mediterranea si associava ad una riduzione significativa del 17% della mortalità totale con conseguente aumento dell'aspettativa di vita.⁴⁶ Risultati simili sono stati evidenziati anche su anziani Danesi, dove l'attuazione del modello alimentare mediterraneo determinava ad un follow-up di 6 anni una riduzione del 21%

della mortalità totale.⁴⁷ Infine anche in popolazioni dell'Australia, la dieta mediterranea ha dimostrato gli stessi benefici osservati nel Nord Europa⁴⁸ e nel sud del Mediterraneo, suggerendo che i suoi effetti sulla longevità siano indipendenti da caratteristiche razziali e geografiche.

La dieta mediterranea riduce la mortalità coronarica (infarto ed angina pectoris) e totale.

Conclusioni

In conclusione, la genetica spiega una piccola parte dell'aspettativa di vita dell'uomo che invece è per lo più influenzata dall'interazione tra i geni ed i fattori ambientali ed in particolare con le abitudini alimentari. La maggior longevità osservata nelle popolazioni mediterranee è da attribuire all'adozione di una dieta ricca di antiossidanti e povera di grassi saturi e più in generale dalla restrizione calorica, che sembra facilitare l'attivazione di meccanismi biomolecolari di difesa cellulare che influenzano la longevità.⁴⁹ Presupposto fondamentale per la longevità rimane l'aderenza ai suddetti modelli dietetici, in quanto lo stato di nutrizione di un individuo o di una popolazione è espressione delle abitudini alimentari, dello stile di vita e della risposta dell'organismo nel tempo.

Bibliografia

- World Health Organization. World Health Statistics; 2016.
- Van Wijhe M, McDonald SA, de Melker HE, et al. Effect of vaccination programmes on mortality burden among children and young adults in the Netherlands during the 20th century: a historical analysis. *Lancet Infect Dis* 2016; 16:592-8.
- Osborne RH. The "host factor" in disease: genetic and environmental interaction. *Ann N Y Acad Sci* 1961;91: 602-7.
- Willcox BJ, Willcox DC, Suzuki M. Demographic, phenotypic, and genetic characteristics of centenarians in Okinawa and Japan: Part 1-centenarians in Okinawa. *Mech Ageing Dev* 2017;165:75-9.
- Willcox BJ, Willcox DC. Caloric restriction, caloric restriction mimetics, and healthy aging in Okinawa: controversies and clinical implications. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014;17:51-8.
- Fastame MC, Penna MP, Hitchcott PK. Psychological markers of longevity in Sardinian centenarians: the impact of developmental factors and social desirability. *Aging Clin Exp Res* 2019 [Epub ahead of print].
- Pifferi F, Aujard F. Caloric restriction, longevity and aging. Recent contributions from human and non-human primate studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2019;95:109702.
- Accardi G, Aprile S, Candore G, et al. Genotypic and Phenotypic Aspects of Longevity: Results from a Sicilian Survey and Implication for the Prevention and Treatment of Age-related Diseases. *Curr Pharm Des* 2019;25:228-35.
- Deelen J, Beekman M, Capri M, et al. Identifying the genomic determinants of aging and longevity in human population studies: progress and challenges. *Bioessays* 2013;35:386-96.
- Richardson TG, Richmond RC, North TL, et al. An integrative approach to detect epigenetic mechanisms that putatively mediate the influence of lifestyle exposures on disease susceptibility. *Int J Epidemiol* 2019 [Epub ahead of print].
- Noale M, Limongi F, Scafato E, et al. Longevity and health expectancy in an ageing society: implications for public health in Italy. *Ann Ist Super Sanita* 2012;48:292-9.
- Chapuis R, Tardy M, Bongue B, et al. Socio-economic vulnerability, support and hospitalisation plan in people aged over 75. *Soins Gerontol* 2019;24:32-8.
- Steven S, Frenis K, Oelze M, et al. Vascular Inflammation and Oxidative Stress: Major Triggers for Cardiovascular Disease. *Oxid Med Cell Longev* 2019 [Epub ahead of print].
- Jochem C, Wallmann-Sperlich B, Leitzmann MF. The Influence of Sedentary Behavior on Cancer Risk: Epidemiologic Evidence and Potential Molecular Mechanism. *Curr Nutr Rep* 2019;8:167-17.
- Myers J, Kokkinos P, Nyelin E. Physical Activity, Cardiorespiratory Fitness, and the Metabolic Syndrome. *Nutrients* 2019 [Epub ahead of print].
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2018;36:1953-2041.
- Anderson RM, Le Couteur DG, de Cabo R. Caloric Restriction Research: New Perspectives on the Biology of Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2017;73:1-3.
- Tripp MLA. Low-Glycemic, Mediterranean Diet and Lifestyle Modification Program with Targeted Nutraceuticals Reduces Body Weight, Improves Cardiometabolic Variables and Longevity Biomarkers in Overweight Subjects: A 13-Week Observational Trial. *J Med Food* 2019;22:479-89.
- Jeyakumar A, Dissabandara L, Gopalan V. A critical overview on the biological and molecular features of red and processed meat in colorectal carcinogenesis. *J Gastroenterol* 2017;52:407-18.
- Ciliska D, Robinson P, Armour T, et al. Diffusion and dissemination of evidence-based dietary strategies for the prevention of cancer. *Nutr J* 2005;8:13.
- Dato S, Rose G, Crocco P, et al. The genetics of human longevity: an intricacy of genes, environment, culture and microbiome. *Mech Ageing Dev* 2017;165:147-55.
- Van Cauwenbergh C, Vandendriessche C, Libert C, Vandembroucke RE. Caloric restriction: beneficial effects on brain aging and Alzheimer's disease. *Mamm Genome* 2016;27:300-19.
- Yu W, Qin J, Chen C, et al. Moderate calorie restriction attenuates age-associated alterations and improves cardiac function by increasing SIRT1 and SIRT3 expression. *Mol Med Rep* 2018;18:4087-409.
- Fuku N. Epistasis, physical capacity-related genes and exceptional longevity: FNDC5 gene interactions with candidate genes FOXO3 and APOE. *BMC Genomics* 2017;18:803.
- Morgunova GV, Klebanov AA. Age-related AMP-ac-

- tivated protein kinase alterations: From cellular energetics to longevity. *Cell Biochem Funct* 2019;37:169-17.
26. Gureev AP, Shafarostova EA, Popov VN. Regulation of Mitochondrial Biogenesis as a Way for Active Longevity: Interaction Between the Nrf2 and PGC-1 α Signaling Pathways. *Front Genet* 2019;10:435.
 27. Sarubbo F, Esteban S, Miralles A, Moranta D. Effects of Resveratrol and other Polyphenols on Sirt1: Relevance to Brain Function During Aging. *Curr Neuropharmacol* 2018;16:126-36.
 28. Russo GL, Tedesco I, Spagnuolo C, Russo M. Antioxidant polyphenols in cancer treatment: Friend, foe or foil? *Semin Cancer Biol* 2017;46:1-13.
 29. Champigny CM, Cormier RPJ, Simard CJ, et al. Omega-3 Monoacylglyceride Effects on Longevity, Mitochondrial Metabolism and Oxidative Stress: Insights from *Drosophila melanogaster*. *Mar Drugs* 2018 [Epub ahead of print].
 30. Ostan R, Béné MC, Spazzafumo L, et al. Impact of diet and nutraceutical supplementation on inflammation in elderly people. Results from the RISTOMED study, an open-label randomized control trial. *Clin Nutr* 2016;35:812-8.
 31. Marzetti E, Calvani R, Landi F, et al. Innovative Medicines Initiative: The SPRINTT Project. *J Frailty Aging* 2015;4:207-8.
 32. Makanae Y, Fujita S. Role of the exercise and nutrition in the prevention of sarcopenia". *J Nutr Sci Vitaminol* 2015;Suppl 61:S125-7.
 33. Borack MS, Volpi E. Efficacy and Safety of Leucine Supplementation in the Elderly. *J Nutr* 2016;146:2625-9.
 34. Trichopoulou A, Vasilopoulou E. Mediterranean diet and longevity. *Br J Nutr* 2000;84:205-9.
 35. Mazza A, Schiavon L, Rigatelli G, et al. The short-term supplementation of monacolin K improves the lipid and metabolic patterns of hypertensive and hypercholesterolemic subjects at low cardiovascular risk. *Food Funct* 2018;9:3845-52.
 36. Trichopoulou A, Orfanos P, Norat T, et al. Modified Mediterranean diet and survival: EPIC-elderly prospective cohort study. *BMJ* 2005;330:99.
 37. Couto E, Boffetta P, Lagiou P, et al. Mediterranean dietary pattern and cancer risk in the EPIC cohort. *Br J Cancer* 2011;104:1493-99.
 38. Solfrizzi V, Colacicco AM, D'Introno A, et al. Dietary intake of unsaturated fatty acids and age-related cognitive decline: a 8.5-year follow-up of the Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurobiol Aging* 2006;27:1694-704.
 39. 3C Study Group. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology* 2003;22:316-25.
 40. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21:1414-31.
 41. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, et al. The Effect of Mediterranean Diet on Metabolic Syndrome and its Components. A Meta-Analysis of 50 Studies and 534,906 Individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1299-313.
 42. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Tzima N, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with total antioxidant capacity in healthy adults: the ATTICA study. *Am J Clin Nutr* 2005;82:694-9.
 43. Rumawas ME, Meigs JB, Dwyer JT, et al. Mediterranean-style dietary pattern, reduced risk of metabolic syndrome traits, and incidence in the Framingham Offspring Cohort. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1608-14.
 44. Mazza A, Lenti S, Schiavon L, et al. Effect of Monacolin K and COQ10 supplementation in hypertensive and hypercholesterolemic subjects with metabolic syndrome. *Biomed Pharmacother* 2018;105:992-6.
 45. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, et al. The diet and 15-year death rate in the Seven Countries Study. *Am J Epidemiol* 1986;124:903-15.
 46. Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, et al. Diet and overall survival in elderly people. *Br Med J* 1995;311:1457-60.
 47. Osler M, Schroll M. Diet and mortality in a cohort of elderly people in a north European community. *Int J Epidemiol* 1997;26:155-9.
 48. Kouris-Blazos A, Gnardellis Ch, Wahlqvist ML, et al. Are the advantages of the Mediterranean diet transferable to other populations? A cohort study in Melbourne, Australia. *Br J Nutr* 1999;82:57-61.
 49. Trichopoulou A, Vasilopoulou E. Mediterranean diet and longevity. *Br J Nutr* 2000;84:S205-9.

Non-commercial use only

Rischio cardiovascolare e alimentazione: punto della situazione

Elisa Filippini, Giuseppe Di Pasquale

Unità Operativa di Cardiologia, Ospedale Maggiore Bologna, Italia

Introduzione

Le malattie cardiovascolari (CV) rappresentano la principale causa di morte nel nostro paese e nel mondo. Accanto ai fattori di rischio non modificabili (età, sesso, familiarità) vi sono fattori di rischio *correggibili*, legati a comportamenti e stili di vita, quali il fumo, l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito, la dislipidemia, l'obesità, l'alcool, la sedentarietà. Una scorretta alimentazione gioca un ruolo importante in quanto può favorire l'insorgenza e l'aggravamento di questi fattori di rischio.

Una sana alimentazione nella prevenzione degli eventi CV deve essere presa in considerazione da tutte le categorie di persone, tuttavia un controllo più stretto della dieta è richiesto in quelle a più alto rischio come cardiopatici, diabetici e obesi. L'obesità addominale rappresenta una situazione ad elevato rischio CV; ridurre il peso del 5-10% migliora il profilo lipidico, la tolleranza glucidica e la pressione arteriosa (PA). Nel soggetto diabetico il controllo della dieta ha come effetti invece la riduzione del peso corporeo, l'aumento della sensibilità insulinica, il miglioramento del controllo glicemico e la riduzione degli acidi grassi (AG) liberi circolanti.

La maggior parte delle evidenze disponibili sul rapporto tra alimentazione e malattie CV derivano da studi osservazionali mentre pochi sono gli studi clinici randomizzati. Grazie ai vari studi che sono stati condotti si è giunti alla conclusione che per corretta alimentazione si intende un limitato consumo di sale, una dieta ricca di frutta e verdura, di legumi, alimenti a basso contenuto di grassi animali come pesce e pol-

lame e una scarsa quantità di carni rosse, insaccati e dolci.

Non è però così semplice definire il ruolo degli specifici alimenti o nutrienti nello sviluppo delle malattie cardiovascolari, basti pensare al ruolo dei grassi totali e saturi che è stato recentemente ridimensionato oppure al dibattito che ancora persiste tra chi è, o meno, a favore di un ridimensionamento del ruolo del sodio (e del sale) in prevenzione.

È importante che il medico, e in particolare il cardiologo clinico, fornisca indicazioni relative allo stile di vita che possano contribuire assieme al trattamento farmacologico all'obiettivo di riduzione del rischio CV.

Inoltre, la ricerca ha evidenziato come un più basso livello di istruzione sia un fattore di rischio per l'incidenza di infarto e delle altre patologie CV. Dal progetto EPICOR,¹ nato dallo studio EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*), il cui obiettivo era stato quello di studiare il ruolo dei fattori alimentari e lo stile di vita e in particolare il fumo, il sovrappeso, l'obesità e l'attività fisica nella genesi dei tumori, è risultato come un basso livello di istruzione contribuisca ad avere delle abitudini alimentari peggiori, un maggiore sovrappeso, a fare meno attività fisica e a fumare di più.

Grassi alimentari

In passato vari studi hanno dimostrato l'influenza del consumo dei grassi di origine animale (principalmente saturi) nel determinare sia i livelli di colesterolemia, di per sé fattore di rischio per le malattie CV, sia in termini di eventi che di mortalità, in particolare per cardiopatia ischemica.²

Per decenni, le raccomandazioni dietetiche si sono concentrate quindi sulla riduzione dell'assunzione totale di grassi e in particolare di acidi grassi (AG) saturi. I grassi saturi sono presenti soprattutto in olio di palma e di cocco (grassi vegetali), margarina solida, burro, panna, formaggi, carni grasse, salumi, snack dolci e salati.

Più recentemente i dati della letteratura hanno dimostrato che limitare l'apporto complessivo di grassi non migliora il modo sensibile il profilo di rischio; il

Corrispondente: Giuseppe Di Pasquale, Direttore UO Cardiologia, Ospedale Maggiore, Largo Bartolo Nigrisoli 2, 40133 Bologna, Italia.
E-mail: giuseppe.dipasquale@ausl.bologna.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2019

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2019; 7(7):13-20

focus va spostato sul consumo delle singole categorie di grassi e degli alimenti che lo compongono.

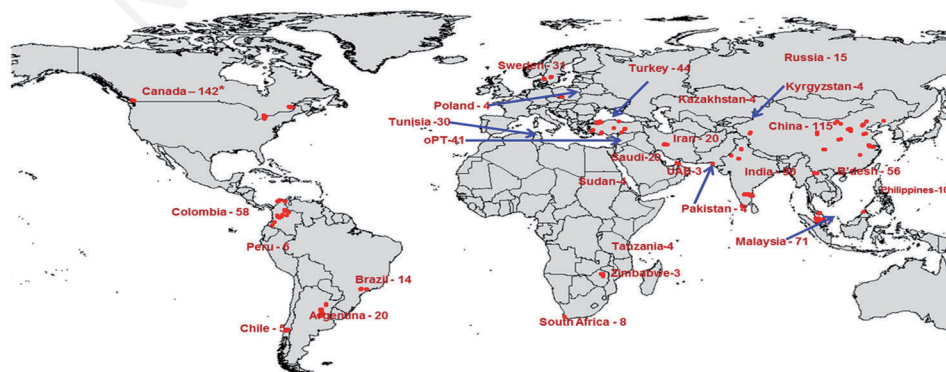
Lo studio PURE,³ ha recentemente ridimensionato il ruolo degli AG saturi nel determinare il rischio CV mostrando come diete ad alto contenuto di carboidrati e/o basso contenuto di grassi sono associate a un maggior rischio di mortalità. Lo studio PURE è un grande studio osservazionale in cui sono stati arruolati tra gennaio 2003 e marzo 2013 circa 150.000 individui residenti in oltre 600 comunità, in larga parte localizzate in estremo Oriente e in ambiti rurali. Lo studio ha analizzato il consumo di carboidrati, grassi totali e i tipi di grassi considerando la compilazione di questionari sulla frequenza di consumo dei vari alimenti. Dopo un follow-up mediano di 7,4 anni è risultato che l'assunzione di carboidrati era associata a un aumento del rischio di mortalità totale del 28% ma non del rischio di malattie CV mentre l'assunzione totale di grassi a una riduzione del 23% del rischio totale di mortalità, del 30% di morte CV e del 18% di ictus. La mortalità diminuisce al crescere dell'apporto calorico da AG e non è influenzato dall'apporto dei AG saturi; al crescere dell'apporto di grassi mono e polinsaturi la mortalità tende a ridursi; se invece le calorie da carboidrati eccedono il 60% dell'apporto calorico la mortalità inizia a salire in parallelo a quella degli eventi cardiovascolari. Mente *et al.* hanno, inoltre, studiato nella popolazione del PURE l'effetto dei nutrienti alimentari sui lipidi e sulla pressione sanguigna. L'assunzione di grasso totale e ogni tipo di grasso è stata associata sì

ad un aumento di colesterolo totale e del colesterolo LDL, ma anche il colesterolo HDL era più elevato come l'apolipoproteina A1 (ApoA1) e invece bassi erano i livelli di trigliceridi, il rapporto tra colesterolo totale e colesterolo HDL, il rapporto tra trigliceridi e colesterolo HDL e il rapporto tra apolipoproteina B (ApoB) e ApoA1 (tutti i p trend <0,001). Un più alto apporto di carboidrati è stato associato invece a livelli inferiori di colesterolo totale, colesterolo LDL e ApoB, ma anche associato a colesterolo HDL inferiore e invece a più alti ApoA1 e trigliceridi, rapporto tra colesterolo totale e colesterolo HDL, rapporto tra trigliceridi e colesterolo HDL e ApoB-to-ApoA1 (tutti p trend <0,001). Assunzioni più elevate di grassi, acidi grassi saturi e carboidrati erano associati inoltre a un aumento della pressione sanguigna.

Come interpretare questi dati? L'aumento della mortalità associato ad un alto tasso di carboidrati nella dieta potrebbe essere correlato a un pattern alimentare poco variato e non completo: una gran percentuale della popolazione veniva da paesi orientali e ambienti rurali (Figura 1) dove è più frequente una dieta povera, con alto consumo di carboidrati (caratterizzato tra l'altro da un elevato indice glicemico). Nello studio si osserva inoltre un eccesso di morti anche tra la popolazione con apporto calorico da grassi totali <10% che rappresenta sempre un indicatore di una dieta incompleta e deficitaria.⁴ Tali risultati sono in accordo con altri che non soffrono delle limitazioni geografiche dello studio PURE. Già in precedenza la



PURE: 135,335 from 667 communities in 18 Phase 1 countries from 5 continents



Target: 200,000 people

ESC CONGRESS
BARCELONA 2017

#esccongress

www.escardio.org/ESC2017

Figura 1. Paesi che hanno partecipato allo studio PURE.

meta-analisi di Siri-Tarino *et al.*⁵ pubblicata nel 2010 in cui venivano raccolti i dati di 21 studi (n=347.747), ha mostrato che un maggior utilizzo di AG saturi non è associato a un aumento del rischio di eventi CV rispetto a un minor consumo (anche se non vi era un potere statistico sufficiente per valutare gli effetti sul rischio CV di sostituzione di quantità specifiche di grassi con grassi polinsaturi o carboidrati). Anche le meta-analisi di Souza *et al.*⁶ e di Chowdhury *et al.*⁷ hanno confermato tali risultati.

L'apporto alimentare di AG saturi deve essere quindi sì limitato ma non deve creare squilibri nutrizionali e non deve portare al bando di alimenti per altri motivi importanti. Ne sono un esempio il latte e i derivati tipicamente ricchi di questi acidi grassi. Il latte per il contenuto in calcio e/o in tripeptidi ad azione ACE-inibitrice indurrebbe una significativa riduzione dei valori pressori e quindi del rischio di eventi cerebrovascolari senza influenzare significativamente il rischio di eventi coronarici. I soggetti che eliminano il latte dalla loro dieta vanno incontro a aumento del rischio di sviluppo di ipertensione e diabete.^{8,9}

Mentre negli USA l'apporto di grassi saturi si associa a un aumento degli eventi CV, nell'Europa invece ciò non sembra avvenire; probabilmente legata ai differenti tipi di alimenti che contengono gli acidi grassi. Negli Stati Uniti infatti si fa un abbondante uso di carne rispetto a prodotti derivanti dal latte più tipici di una dieta mediterranea; inoltre l'apporto calorico più elevato della popolazione statunitense potrebbe contribuire anch'esso a un effetto negativo. Questo trova conferma anche da studi come il MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*) in cui è emerso come un alto apporto di AG da prodotti derivanti dal latte era associato a un basso rischio CV rispetto invece a un alto consumo di AG derivanti dalla carne che era associato a un rischio più alto.¹⁰

Va invece mantenuto il bando del consumo di *AG insaturi a conformazione trans* di origine industriale (identificati generalmente in etichetta come grassi vegetali parzialmente idrogenati) in quanto esercitano effetti particolarmente nocivi in termini di aumento di colesterolo totale e delle LDL, riduzione delle HDL, deterioramento della funzione endoteliale. Una meta-analisi ha mostrato che un introito superiore al 2% comporta un aumento del rischio di malattia coronarica del 23%.¹¹ È raccomandato limitarne la loro introduzione a meno dell'1% dell'apporto energetico totale.

Gli AG monoinsaturi esercitano effetti positivi sui livelli di HDL quando introdotti nella dieta in sostituzione a AG saturi o carboidrati¹² ma i dati a supporto della loro capacità di ridurre il rischio di malattia coronarica sono limitati.

Gli *AG polinsaturi* (PUFA) sono al contrario definiti essenziali.

I PUFA si distinguono in omega-3, da alimenti ve-

getali (olio di lino, olio di soia e noci) nella forma a 18 atomi di carbonio (acido alfa-linoleico o ALA) e soprattutto da pesce nella forma a 20-22 atomi di carbonio (acidi eicosapentaenoico e docosaesaenoico rispettivamente EPA e DHA), e in omega-6 di origine vegetale (oli di semi, frutta secca, verdura, cereali e pollame).

Il rischio di malattia coronarica diminuisce del 2-3% quando l'11% dell'introito energetico di AG saturi viene sostituito con AG polinsaturi.¹³ Una review del 2015 ha riportato una riduzione del 27% degli eventi CV quando i PUFA rimpiazzano i grassi saturi, mentre non vi sono effetti con carboidrati, proteine e monoinsaturi.¹⁴

Il consumo di almeno una porzione di pesce alla settimana determina una riduzione del rischio di malattia coronarica del 16% rispetto a un introito inferiore;¹⁵ in un'altra meta-analisi un consumo da 2 a 4 volte/settimana è associato a riduzione del rischio di ictus del 6% rispetto a consumo limitato.¹⁶

Lo studio DART (*Diet and Reinfarction Trial*) ha confrontato una dieta con almeno due pasti settimanali di pesce ricco di grassi insaturi a una dieta *standard* e si è osservata una riduzione del 29% della mortalità, senza evidenza di variazioni dell'incidenza di infarto miocardico.¹⁷

Numerosi sono stati gli studi e le metanalisi che hanno valutato l'aggiunta di omega-3 (con capsule di olio di pesce) nel ridurre la trigliceridemia e gli eventi cardiovascolari.

Nell'ambito della prevenzione secondaria, lo studio GISSI-prevenzione¹⁸ ha coinvolto 11.324 pazienti con infarto miocardico, suddivisi in 4 gruppi. Oltre alla terapia standard ottimale il primo gruppo riceveva in più una capsula di un farmaco contenente AG Omega 3, in particolare EPA e DHA; il secondo gruppo riceveva invece vitamina E; il terzo gruppo riceveva sia gli Omega 3 che la vitamina E; il quarto gruppo riceveva placebo oltre alla terapia standard. Coloro che hanno ricevuto in più il farmaco contenente Omega 3, con o senza vitamina E, hanno ottenuto i risultati migliori. Dopo 3 anni e mezzo di follow-up, nel gruppo trattato con Omega 3, rispetto al gruppo di controllo trattato con placebo, si è registrata una riduzione 15% (p<0.02) dell'endpoint primario (mortalità, IMA non fatale e ictus non fatale). Il beneficio è stato attribuibile ad una riduzione del 20% della mortalità totale (p<0.02) e del 30% della mortalità cardiovascolare (p<0.02). Nessun effetto significativo si è ottenuto sugli eventi non fatali. Un effetto particolarmente marcato è stato ottenuto sulla mortalità improvvisa, che si è ridotta del 45% (p=0.01) Questo dimezzamento del rischio è verosimilmente dovuto a un effetto antiaritmico fisiologico degli Omega 3, che diventa importante quando la morte potrebbe sopraggiungere a causa di una «improvvisa» ed inarrestabile aritmia del cuore. Dopo questo studio non sono emerse ulteriori significative evidenze da trial controllati a favore del trattamento

con omega-3, per esempio lo studio OMEGA¹⁹ (3.851 persone randomizzate dopo 3-14 giorni da infarto miocardico) in cui gli outcome non venivano modificati dal trattamento con omega-3 oppure lo studio Alfa-omega²⁰ in cui la supplementazione a basse dosi di EPA+DHA o di ALA non ha determinato una riduzione significativa dell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori nei pazienti post-infartuati sottoposti ad adeguato trattamento.

In una meta-analisi, pubblicata sul JAMA nel 2012, l'aggiunta di AG omega-3 non ha portato a variazione significativa della mortalità per tutte le cause, della morte cardiaca, dell'infarto e dello stroke.²¹ Anche una recente revisione pubblicata nel 2018 (49 trial, 24.272 pazienti), ha mostrato come l'aumento dell'apporto di PUFA probabilmente riduce leggermente il rischio di malattia coronarica e di eventi cardiovascolari, ma ha un effetto minimo o nullo sulla mortalità per tutte le cause o malattie cardiovascolari.²² L'aumento di PUFA riduce leggermente il colesterolo totale e i trigliceridi ma ha minimi o nessun effetto sulle HDL o sulle LDL.

In ambito della prevenzione primaria, lo studio *Rischio & Prevenzione* ha valutato il potenziale beneficio degli omega-3 in 12.513 soggetti con fattori di rischio cardiovascolare.²³ La conclusione dello studio è stata che la somministrazione di 1 grammo al giorno di omega-3 in soggetti ad alto rischio cardiovascolare non modifica l'insorgenza di eventi (mortalità per ogni causa, infarto e ictus non fatali). Risultati simili sono emersi anche nello studio *ORIGIN*²⁴ in cui sono stati inclusi 12.536 pazienti con diabete mellito di tipo 2 ad alto rischio di eventi cardiovascolari. Più recentemente lo studio *ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes)*²⁵ ha esaminato 15.480 pazienti diabetici assegnati a 1 gr di omega-3 verso placebo. Anche in questo caso dopo un follow-up medio di 7,4 non vi sono state differenze nell'outcome primario di efficacia (IMA, ictus, TIA o morte CV) o in endpoint secondari; anche la mortalità non differiva tra i due gruppi sebbene la mortalità CV fosse ridotta nel gruppo olio di pesce. Nello studio è stata somministrata la dose di 1 gr; bisognerà attendere i risultati di due ampi trial attualmente in corso (*REDUCE IT* e *STRENGTH*) che valuteranno la riduzione di livelli di trigliceridi e outcome CV con omega 3 ad alte dosi.

Nell'ambito della prevenzione degli eventi cardiovascolari, la sola indicazione che per gli omega-3 è quindi quella del trattamento della ipertrigliceridemia. La terapia con omega-3 può invece essere presa in considerazione nei pazienti affetti da SC per ridurre il rischio di morte e re-ospedalizzazione (classe di raccomandazione IIB ed evidenza B) in seguito ai risultati dello studio *GISSI-HF*²⁶ in cui si è riscontrata una riduzione della mortalità totale del 9% e della mortalità e ospedalizzazioni cardiovascolari dell'8% nei pazienti

che assumevano 1000 mg di AG polinsaturi-n3 in aggiunta alla terapia convenzionale.

In conclusione, la dieta cardioprotettiva prevede una riduzione (ma non una eliminazione) della quota di grassi saturi e la sua sostituzione con polinsaturi omega-3 (da pesce) e omega-6 (da semi, oli, verdure, cereali integrali, pollame); va invece minimizzato l'apporto di AG trans di origine industriale. Dalle linee guida europee viene raccomandato di non superare il consumo di grassi totali del 30% dell'energia e limitare i grassi saturi a meno del 10% dell'apporto rimpiazzandoli con gli insaturi.

Sale

La restrizione del consumo di sale rappresenta uno dei capisaldi nella riduzione del rischio CV e cerebrovascolare grazie alla sua azione di riduzione dei valori pressori.

Da una meta-analisi del 2002 si evince che anche una modesta riduzione dell'apporto di sodio di 1 g/die riduce la pressione sistolica di 3,1 mmHg nei pazienti ipertesi e di 1,6 mmHg nei pazienti normotesi.²⁷ Una successiva revisione degli stessi autori ha mostrato che una modesta riduzione dell'assunzione di sale per una durata di 4 o più settimane ha un effetto significativo sulla pressione sanguigna in entrambi i gruppi, con effetti più marcati nei pazienti ipertesi.²⁸

Nello studio *DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension)* è stata osservata inoltre una relazione dose-risposta tra un ridotto apporto di sodio e calo dei valori pressori.²⁹

Anche una Cochrane Review, che ha compreso 185 studi,³⁰ ha confermato che sia nei normotesi che negli ipertesi la restrizione di sodio riduce i valori di pressione.

Se consideriamo invece l'effetto della riduzione del sodio con la dieta sugli eventi CV non c'è chiarezza. Ad oggi, nessun trial clinico randomizzato ha fornito prove definitive sull'assunzione ottimale di sodio per minimizzare gli eventi CV e la mortalità. Alcuni studi sembrano suggerire inoltre che consumi troppo bassi di sodio portino ad un eccessivo rischio.⁹

Nella maggior parte dei paesi occidentali, l'assunzione di sale è elevata. Per esempio, nel registro *NHANES (National and Nutrition Examination Survey)* si è osservato che l'88% dei soggetti sani aveva un'assunzione giornaliera di gran lunga superiore a quella consigliata.

Nelle ultime linee guida ESC 2016¹³ viene raccomandato di limitare l'assunzione di sodio a circa 2,0 g al giorno (equivalenti a circa 5,0 g di sale al giorno, equivalenti a un cucchiaino da tè) nella popolazione generale e di cercare di raggiungere questo obiettivo in tutti i pazienti ipertesi. Viene inoltre specificato che l'effetto benefico di una riduzione dell'apporto di sodio sulla PA tende a diminuire con il tempo, in parte

a causa della scarsa persistenza nella dieta. L'effetto è maggiore nelle persone di colore, nei pazienti più anziani e nei pazienti con diabete, sindrome metabolica o insufficienza renale cronica.

Spesso c'è scarsa valutazione di quali alimenti contengono alti livelli di sale, si raccomanda di evitare l'aggiunta di sale e evitare cibi ad alto contenuto di sale (cibi conservati e precotti). Occorre limitare l'uso di condimenti come dado di brodo e salse ma insaporire i cibi con erbe aromatiche o spezie.

Tra i sali minerali, anche il potassio ha effetti favorevoli sulla pressione arteriosa in quanto l'aumentato apporto contribuisce ad abbassare i valori di pressione arteriosa. La frutta e le verdure sono la principale fonte di potassio. Esiste inoltre un'associazione inversa statisticamente significativa tra l'apporto di potassio e il rischio di stroke.³¹

Mentre è dimostrato che una riduzione dell'apporto di sale e di sodio determina un calo dei valori pressori, non vi è chiarezza su quale sia l'assunzione ottimale per minimizzare gli eventi CV e la mortalità. Le linee guida ESC raccomandano di non superare i 5 gr di sale/die.

Carboidrati e zuccheri

In base alla loro struttura chimica i carboidrati vengono classificati in semplici e complessi. I glucidi semplici comprendono i monosaccaridi, i disaccaridi e oligosaccaridi. Tra i monosaccaridi, il glucosio costituisce la forma in cui devono essere trasformati gli altri zuccheri per poter essere utilizzati dal nostro organismo e il fruttosio, invece, si trova in abbondanza nella frutta e nel miele e viene assorbito nel piccolo intestino e metabolizzato dal fegato che lo trasforma in glucosio. Tra i disaccaridi ricordiamo il saccarosio (glucosio + fruttosio, presente nel miele, nelle barbabietole e nella canna da zucchero), il lattosio (glucosio + galattosio, che è lo zucchero del latte) e il maltosio (glucosio + glucosio che si trova principalmente nella birra, nei cereali e nei germogli). I polisaccaridi si distinguono in polisaccaridi vegetali (amidi e fibre) e polisaccaridi di origine animale (glicogeno, che è utilizzato come fonte di deposito e di riserva energetica primaria).

I carboidrati dovrebbero coprire il 50-60% del fabbisogno calorico giornaliero. Evidenze crescenti orientano anche in questo caso a porre un'attenzione particolare alla qualità di questi macronutrienti.⁹ Gli amidi rappresentano la quota prevalente di carboidrati che introduciamo quotidianamente e sono costituiti da lunghe catene di molecole di glucosio che entra in circolo dopo la digestione. Una Conferenza di Consenso del 2015 ha definito gli effetti favorevoli di un'alimentazione selettivamente arricchita in alimenti a basso indice glicemico (e quindi a ridotta risposta glicemica) sul rischio cardiovascolare e metabolico.³² La pasta

presenta per esempio un indice glicemico più basso di quello del pane comune e delle patate, ed induce quindi una risposta glicemica sensibilmente migliore di entrambi questi alimenti. Lo zucchero da cucina (saccarosio) è caratterizzato da un indice glicemico relativamente basso raffrontato al glucosio, dovuto al fatto di essere costituito per il 50% da fruttosio, che induce una risposta glicemica molto bassa ed evidentemente indiretta.⁹ Un breve schema riassuntivo dell'indice glicemico di alcuni alimenti di uso comune nel nostro Paese è presentato in Tabella 1.

Le bevande analcoliche zuccherate sono una grande fonte di calorie e il loro consumo regolare è stato associato a sovrappeso, sindrome metabolica e diabete mellito tipo 2 e quindi il loro uso dovrebbe essere scoraggiato.

Alcool

Per quanto riguarda il consumo di alcool, mentre è fuori dubbio che un eccessivo consumo sia responsabile di gravi danni a livello sia fisico che sociale, numerosi studi epidemiologici hanno messo in evidenza l'associazione tra il consumo moderato di bevande alcoliche (da una-due unità/die ricordando che un drink corrisponde a un bicchiere di vino da 150 mL o una lattina di birra da 330 mL o dose di 40 mL di liquore) e la riduzione del rischio di eventi cardiovascolari. Non sembrano sussistere differenze significative di effetto tra vino (bianco o rosso), birra e liquori. Tale effetto cardioprotettivo è almeno in parte correlato all'aumento dei livelli di colesterolo HDL indotto dall'alcool. Moderare il consumo di alcol può avere effetti anche sui valori di pressione. Lo studio PATHS (*Prevention and Treatment of Hypertension Study*) ha

Tabella 1. Indice glicemico degli alimenti. (Adattata da Poli et al., *G Ital Cardiol* 2015; 16(9):485-49 con il permesso del Pensiero Scientifico Editore).

Alimento	Indice glicemico
Pomodori	9
Ciliegie	23
Fagioli	36
Mele	38
Spaghetti	38
Maccheroni	49
Pizza	62
Saccarosio	67
Pane bianco	72
Polenta	77
Patate bollite	87
Glucosio	100

studiato gli effetti della riduzione alcoolica sulla pressione. Gli uomini ipertesi che bevono alcolici dovrebbero essere consigliati di limitare quindi il loro consumo a 14 unità a settimana e le donne a 8 unità a settimana.

Fibra alimentare

Esiste un generale consenso sul fatto che un'alimentazione ottimale dovrebbe includere molti alimenti ricchi di fibra e cioè quella quota di polisaccaridi derivanti dalle cellule vegetali resistente alla digestione da parte di enzimi umani e che raggiunge quindi immodificata il tenue e il colon.⁹ Alcune fibre formano soluzioni vischiose in ambiente acquoso rallentando così lo svuotamento dello stomaco e ritardando l'assorbimento nel tenue di alcuni nutrienti. Le fibre vischiose includono pectine, betaglucani, alcune gomme e mucillagini (per esempio psillo). Altre fibre sono rapidamente fermentate da batteri. Gli alimenti più ricchi di fibre fermentabili sono avena e orzo, oltre a frutta e verdura. La fibra di cereali, ricca di cellulosa, come la crusca di frumento è invece relativamente resistente alla fermentazione batterica. Alcune meta-analisi recenti hanno indicato che un aumento dell'introito totale di fibre di 7 gr/die si associa a una riduzione del 9% del rischio di malattia coronarica³³ mentre un aumento di 10g/die a una riduzione del 16% del rischio di ictus³⁴ e del 6% del rischio di diabete mellito di tipo 2.³⁵ È riconosciuto inoltre che un elevato introito di fibre determina una riduzione della risposta glicemica post-prandiale e riduzione dei livelli di colesterolo totale e LDL.

Altri alimenti

Studi di coorte prospettici hanno mostrato un effetto protettivo del consumo di frutta e verdura, ma i trial sono scarsi. Una meta-analisi ha riportato una di-

minuzione del 4% nella mortalità CV per ogni porzione aggiuntiva di frutta (equivalente a 77 g) e verdura (equivalente a 80 g) al giorno, mentre la mortalità per tutte le cause non si è ulteriormente ridotta con l'assunzione di più di cinque porzioni.³⁶ Vi sono anche dati sulla riduzione del rischio di ictus con l'aumento di consumo di frutta e verdura.³⁷ Anche lo studio PURE ha confermato che un più alto consumo di frutta, verdure e legumi è associato a una minor mortalità (massimo effetto con 3-4 porzioni al giorno).

Il consumo di caffè si associa a una riduzione del rischio cardiovascolare; l'effetto sembra indipendente dalla presenza o meno di caffeina e sembra quindi correlare a componenti come acido caffeico e acidi fenolici. Dati analoghi per il tè (sia nero, sia soprattutto verde) e per il cioccolato con alto contenuto di polifenoli. Il contenuto in polifenoli può spiegare anche l'effetto favorevole sul rischio CV della frutta secca a guscio e dei frutti rossi.⁹

Un consumo maggiore di noci è risultato inversamente associato al rischio di malattia CV. L'assunzione di 30gr/die di noci si associa a una riduzione del rischio di malattie CV di circa il 30%.³⁸

Modello di dieta Mediterranea

Il modello di dieta mediterranea è caratterizzato da un elevato introito di frutta e verdura, legumi, cereali, pesce e acidi grassi insaturi in particolare olio di oliva e consumo moderato di alcol e ridotto consumo di carne rossa e acidi grassi saturi. Le proprietà cardioprotettive della dieta mediterranea sono state evidenziate inizialmente dal *Seven Country Study*. Nelle ultime decadi numerosi studi epidemiologici e meta-analisi hanno mostrato una riduzione dell'incidenza di malattie CV e mortalità CV. L'olio extravergine di oliva è in particolar modo rilevante nel ridurre l'incidenza di eventi CV (Tabella 2).

Tabella 2. Caratteristiche di una sana alimentazione. (Adattata da Piepoli et al., *G Ital Cardiol* 2017;18(7-8):547-612 con il permesso del *Pensiero Scientifico Editore*).

Acidi grassi trans-insaturi: il meno possibile, preferibilmente non da alimenti trattati e per meno dell'1% dell'apporto energetico totale da fonti naturali
Meno di 5 g di sale al giorno
40-45 g di fibre al giorno, preferibilmente da prodotti integrali
Almeno 200 g (2-3 porzioni) di frutta al giorno
Almeno 200 g (2-3 porzioni) di verdura al giorno
Pesce 1-2 volte alla settimana, una delle quali costituita da pesce grasso
30 g di noci non salate al giorno
Consumo di bevande alcoliche: da limitare a 2 bicchieri al giorno (20 g/die di alcool) per gli uomini e 1 bicchiere al giorno (10 g/die di alcool) per le donne
Deve essere assolutamente scoraggiato il consumo di bevande zuccherate e alcoliche

Non è noto il meccanismo esatto con cui una maggiore adesione alla dieta mediterranea tradizionale esercita i suoi effetti favorevoli. Tuttavia, si pensa che tale modello alimentare possa portare un effetto ipolipemizzante, a protezione dallo stress ossidativo, infiammazione e aggregazione piastrinica, a modifica di ormoni e fattori di crescita coinvolti nella patogenesi del cancro.³⁹

Nello studio PREDIMED (*Prevención con Dieta Mediterránea*)⁴⁰ i partecipanti erano stati suddivisi in tre gruppi: nel primo seguivano una dieta mediterranea integrata con olio extra-vergine di oliva, nel secondo una dieta mediterranea integrata con noci miste e nel terzo una dieta controllata (consigli per ridurre il grasso alimentare). È stato dimostrato come una dieta mediterranea integrata con olio extravergine di oliva o noci riduce l'incidenza dei principali eventi cardiovascolari (infarto miocardico, stroke e morte CV del 30% e del 28% rispettivamente rispetto al gruppo di controllo. Tra i partecipanti a più alto rischio, l'olio di oliva (in particolare l'extra-vergine) era associato alla riduzione del rischio di malattie CV e mortalità.⁴¹ I risultati dello studio sono stati successivamente ritirati e ripubblicati in seguito al riscontro di deviazioni dal protocollo di randomizzazione ma i risultati iniziali sono stati comunque confermati⁴² (Figura 2). Nell'analisi *intention-to-treat* comprendente tutti i partecipanti e aggiustamento per le caratteristiche di base e i punteggi di propensione, l'hazard ratio era 0,69 per una dieta mediterranea con olio extravergine di oliva e 0,72 per una dieta mediterranea con noci, rispetto alla dieta di controllo.

La dieta mediterranea ha effetti favorevoli anche nel ridurre la pressione arteriosa negli ipertesi e nelle persone sane ma non ci sono sufficienti dati per dichiarare quanto sia l'effetto.⁴³

In una recente review⁴⁴ sono stati esaminati gli effetti di una dieta mediterranea e l'attività fisica rispetto al trattamento della sola dieta e della sola attività fisica o a nessuno delle due, e ne è risultata una forte evidenza di beneficio sulla combinazione della dieta mediterranea e dell'attività fisica in particolare sul BMI, sulla circonferenza vita, sulla PA sistolica e diastolica, sulla glicemia, sui trigliceridi, il colesterolo totale e HDL. Anche nel recente trial PREDIMED-PLUS⁴⁵ in cui pazienti sovrappeso o obesi con sindrome metabolica sono stati randomizzati al gruppo di ristretta dieta mediterranea e attività fisica verso gruppo di controllo si è osservato che nel gruppo dieta e attività fisica dopo 12 mesi risultasse una riduzione statisticamente significativa del peso corporeo e miglioramento significativo della circonferenza vita, glicemia a digiuno, resistenza all'insulina, trigliceridi e colesterolo HDL.

Conclusioni

Una corretta alimentazione consente di ridurre il rischio cardiovascolare. È raccomandata una riduzione,

ma non una eliminazione, della quota di acidi grassi saturi e la loro sostituzione con acidi grassi polinsaturi, mentre devono essere banditi gli acidi grassi trans. Non vi è chiarezza su quale sia l'assunzione ottimale di sale per minimizzare il rischio CV, tuttavia le linee guida raccomandano un apporto di sale inferiore a 5 gr/die. Sicuramente il modello della dieta mediterranea, caratterizzato da un elevato consumo di frutta e verdura, legumi, cereali, pesce, e oli vegetali tra cui l'olio di oliva e un moderato consumo di carni e AG saturi, aiuta a ridurre significativamente tale rischio.

Bibliografia

1. Mattiello A, Chiodini P. Dietary habits and cardiovascular disease: the experience of EPIC Italian collaboration. *Epidemiol Prev* 2015;39:339-44.
2. Kromhout D, Menotti A, Bloemberg B, et al. Dietary saturated and trans fatty acids and cholesterol and 25-year mortality from coronary heart disease: the Seven Countries Study. *Prev Med* 1995;24:308-15.
3. Dehghan M, Mente A, Yusuf S, et al. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* 2017;390:2050-62.
4. Poli A. Alimentazione e prevenzione cardiovascolare: cosa cambia dopo lo studio PURE? *G Ital Cardiol* 2018;19:148-52.
5. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2010;91:535-46.
6. De Souza RJ, Mente A, Maroleanu A, et al. Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2015;351:h3978.
7. Chowdhury R, Wamakula S, Kunutsor S, et al. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;160:398-406.
8. Mente A, Dehghan M, Rangaraian S, et al. Association of dietary nutrients with blood lipids and blood pressure in 18 countries: a cross-sectional analysis from the PURE study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:774-87.
9. Poli A, Marangoni F, Visioli F. Alimentazione e prevenzione cardiovascolare: recenti evidenze. *G Ital Cardiol* 2015;16:485-92.
10. De Oliveira Otto MC, Mozaffarian D, Kromhout D, et al. Dietary intake of saturated fat by food source and incident cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Clin Nutr* 2012;96:397-404.
11. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, et al. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2006;354:1601-3.
12. Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb* 1992;12:911-9.
13. Piepoli MF et al. Linee guida europee 2016 sulla preven-

- zione delle malattie cardiovascolari nella pratica clinica. *G Ital Cardiol* 2017;18(7-8):547-612.
14. Hooper L, Martin N, Abdelhamid A, et al. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(6):CD011737.
 15. Zheng J, Huang T, Yu Y, et al. Fish consumption and CHD mortality: an updated meta-analysis of seventeen cohort studies. *Public Health Nutr* 2012;15:725-37.
 16. Larsson S, Orsini N. Fish Consumption and the Risk of Stroke A Dose - Response Meta-Analysis. *Stroke* 2011;42:3621-3.
 17. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989;2:757-61.
 18. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999;354:447-55.
 19. Rauch B, Schiele R, Schneider S, et al. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation* 2010;122:2152-9.
 20. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM; Alpha Omega Trial Group. n-3 Fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010;363:2015-26.
 21. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, et al. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;308:1024-33.
 22. Abdelhamid AS, Martin N, Bridges C, et al. Polyunsaturated fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;18:7.
 23. The Risk and Prevention Study Collaborative Group: n-3 Fatty Acids in Patients with Multiple Cardiovascular Risk Factors. *N Engl J Med* 2013;368:1800-8.
 24. The ORIGIN Trial Investigators. n-3 Fatty Acids and Cardiovascular Outcomes in Patients With Dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:309-18.
 25. The ASCEND Study Collaborative Group. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2018;370:1540-50.
 26. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1223-30.
 27. He FJ, MacGregor GA. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. *J Hum Hypertens* 2002;16:761-70.
 28. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2013;346:f1325.
 29. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001;344:3-10.
 30. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4:CD004022.
 31. Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, et al. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2013;346:f1378.
 32. Augustin LS, Kendall CW, Jenkins DJ, et al. Glycemic index, glycemic load and glycemic response: An International Scientific Consensus Summit from the International Carbohydrate Quality Consortium Cardiovasc (ICQC). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015 May 16.
 33. Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CE, et al. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2013;347:f6879.
 34. Zhang Z, Xu G, Liu D, et al. Dietary fiber consumption and risk of stroke. *Eur J Epidemiol* 2013;28:119-30.
 35. Yao B, Fang H, Xu W, et al. Dietary fiber intake and risk of type 2 diabetes: a dose-response analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol* 2014;29:79-88.
 36. Xang X, Ouyang Y, Liu J, et al. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ* 2014;349:g4490.
 37. He FJ, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. *Lancet* 2006;367:320-6.
 38. Luo C, Zhang Y, Ding Y, et al. Nut consumption and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2014;100:256-69.
 39. Tosti V, Bertozzi B, Fontana L. Health Benefits of the Mediterranean Diet: Metabolic and Molecular Mechanisms. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2018;73:318-26.
 40. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279-90.
 41. Guash-Ferrè M, Hu FB, Martinez-Gonzalez MA, et al. Olive oil intake and risk of cardiovascular disease and mortality in the PREDIMED Study. *BMC MED* 2014;12:78.
 42. Estruch R. PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med* 2018;378:e34.
 43. De Pergola G, DAlessandro A. Influence of Mediterranean Diet on Blood Pressure Nutrients 2018;10:11.
 44. Malakou E, Linardakis M, Armstrong MEG, et al. The Combined Effect of Promoting the Mediterranean Diet and Physical Activity on Metabolic Risk Factors in Adults: A Systemic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Nutrients* 2018;10:p11: E1577.
 45. Salas-Salvadò J, Diaz-Lopez A, Ruiz-Canela M, et al. Effect of a Lifestyle Intervention Program With Energy-Restricted Mediterranean Diet and Exercise on Weight Loss and Cardiovascular Risk Factors: One-Year Results of the PREDIMED-Plus Trial. *Diabetes Care* 2018;p11: dc180836.

Ripensare gli obiettivi terapeutici: abbassare il colesterolo LDL o ridurre l'insulino-resistenza e lo stato pro-infiammatorio?

Lucia Briatore

UO Medicina Interna, Osp. Santa Corona, Pietra Ligure, ASL 2 Savonese, Italia

Introduzione

Le malattie cardiovascolari (CVD) sono la principale causa di mortalità nella popolazione occidentale.¹ L'aterosclerosi è considerata una malattia sistemica infiammatoria progressiva che colpisce principalmente la parete delle arterie grandi e medie, come l'aorta, la carotide e le arterie coronarie,^{2,3} in siti inclini a stress emodinamico tangenziale, turbolento o oscillatorio, come rami, curvature o biforcazioni.⁴ Sebbene le lesioni clinicamente rilevanti divengano evidenti negli adulti di mezza età, è stato dimostrato che l'accumulo di grasso (noto come striature grasse) inizia nella prima infanzia.⁵ Il periodo di latenza è lungo e le manifestazioni cliniche diventano evidenti diversi anni dopo.⁶ Fattori di rischio cardiovascolare (CV) come ipercolesterolemia, iperglicemia, obesità, ipertensione, fumo e invecchiamento promuovono l'infiammazione vascolare e l'attivazione endoteliale.⁷⁻⁹ Il controllo di questi fattori riduce il rischio di complicanze vascolari acute e morte per CVD.^{1,7} Secondo l'ultimo rapporto dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS), i decessi per malattie non trasmissibili rappresentano quasi il 74% e sono principalmente attribuiti alla CVD.¹⁰ L'incidenza del danno d'organo bersaglio associato alla CVD aumenta con l'età e gli studi di genere mostrano un'incidenza globale più elevata negli uomini per ictus e malattia coronarica (CAD).¹⁰ Il tasso di mortalità globale per CVD è notevolmente diminuito negli ultimi anni; tuttavia, ictus e CAD rimangono le principali cause di mortalità per CVD negli adulti.^{6,10} Tra i più importanti fattori che contribui-

scono all'aterogenesi possiamo individuare: il colesterolo LDL, l'infiammazione sistemica e l'insulino-resistenza.

LDL e loro ossidazione

Il colesterolo lipoproteico a bassa densità (LDL) è cruciale nello sviluppo dell'aterosclerosi e bassi livelli di LDL riducono il rischio di eventi importanti nei pazienti con CVD.⁶ La deposizione di lipidi nella placca aterosclerotica è un momento fondamentale del processo di aterogenesi, che può progredire e complicarsi con la migrazione di macrofagi e cellule infiammatorie, la loro attivazione, la liberazione di citochine che scatenano un processo infiammatorio che può portare alla poi la rottura della placca. L'ossidazione delle LDL e lo squilibrio tra ossidanti e antiossidanti è importante per il processo di aterogenesi. La riduzione dei livelli di LDL previene l'ossidazione, come riconosciuto dalle società cardiache europee e americane nelle loro linee guida.¹¹

Insulino resistenza

Il concetto di insulino resistenza (IR) fu introdotto da Himmsworth nel 1936, il quale mostrò che il diabete poteva essere suddiviso in due categorie - tipi insulino-sensibili e insulino-insensibili¹² e questo fu successivamente confermato da Yalow e Berson con la nuova misurazione dell'insulina stessa.¹³ Una volta sviluppate le tecniche di clamp, è stato stabilito che l'IR predominava nel diabete di tipo 2^{14,15} e che l'iperinsulinemia era il miglior fattore predittivo dello sviluppo del diabete di tipo 2 negli individui non diabetici.¹⁶ Reaven ha coniato il termine Sindrome X, in seguito ribattezzato da altri come sindrome metabolica, per descrivere il ruolo dell'IR come motore della dislipidemia aterosclerotica, diabete di tipo 2 e ipertensione.¹⁷ In effetti, è stato dimostrato che aumenti della concentrazione di insulina precedono lo sviluppo di questi disturbi metabolici¹⁸ e il ruolo dell'IR nella sindrome metabolica si è dimostrato correlato alla bassa sensibilità all'insulina.¹⁹ Con un grado crescente di componenti della sindrome metabolica (cioè, punteggio della sindrome metabolica), vi è un

Corrispondente: Lucia Briatore, UO Medicina Interna, Osp. Santa Corona, Pietra Ligure, ASL 2 Savonese, Italia.
E-mail: luciabriatore@hotmail.com

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2019
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2019; 7(7):21-30

aumento della glicemia a digiuno, dei livelli di insulina e dell'HOMA IR.²⁰ In condizioni fisiologiche, l'insulina si lega al suo recettore portando alla fosforilazione della tirosina dei substrati a valle inclusa l'attivazione della via fosfoinositide 3-chinasi (PI3K) con conseguente reclutamento di GLUT4 per mediare il trasporto di glucosio nel muscolo e nel tessuto adiposo dove è fosforilato e conservato come glicogeno o metabolizzato per produrre ATP. Tuttavia, quando si verifica uno stato di iperinsulinemia compensativa nei soggetti IR, a causa di cambiamenti nella secrezione di insulina e / o nella clearance dell'insulina,²¹ la risposta che ne deriva include forme lievi di intolleranza al glucosio, dislipidemia (trigliceridi alti, basso HDL, LDL piccolo denso) e ipertensione che sono il costrutto fisiopatologico della sindrome da insulino-resistenza sviluppata da Reaven. Questa condizione porta non solo ad un aumentato rischio di CVD, ma contribuisce anche a condizioni come ictus, sindrome dell'ovaio policistico, NASH/NAFLD, cancro e apnea del sonno.²²

Il motivo per cui l'IR porta all'aterogenesi è stato attribuito all'attivazione da parte dell'insulina della via chinasi della proteina mitogenica attivata (MAP) che, a differenza della via PI3K mutata, funziona normalmente nell'IR. L'attività PI3K-Akt non normale porta ad una riduzione della formazione di ossido nitrico endoteliale e disfunzione endoteliale, riduzione della traslocazione di GLUT4 e riduzione dell'assorbimento dei muscoli scheletrici e del glucosio grasso.²³ Allo stesso tempo, la persistenza dell'attività della MAP chinasi provoca un'espressione aumentata dell'endotelina-1 e delle molecole di adesione endoteliale con mitogenesi delle cellule muscolari lisce vascolari che porta a anomalie vascolari e aumento del rischio di aterosclerosi.

La massa muscolare scheletrica comprende circa il 40% della massa corporea totale ed è la fonte primaria di assorbimento di glucosio mediato dall'insulina e ossidazione degli acidi grassi. L'esposizione all'esercizio fisico evoca l'adattamento nel muscolo scheletrico in una moltitudine di vie di segnalazione, la cui risposta funzionale è determinata dal volume di allenamento, dalla modalità di allenamento, dall'intensità e dalla frequenza. Con un'esposizione persistente all'esercizio fisico, vi è biogenesi mitocondriale, trasformazione del tipo di fibra da veloce a lenta, cambiamenti nel metabolismo del substrato e angiogenesi. Inoltre, una serie di myokine viene rilasciata dai muscoli attivi fornendo comunicazione in tutto il corpo. Il miglioramento della forma fisica è associato ad alti livelli di sensibilità all'insulina/azione dell'insulina. Mentre l'omeostasi del glucosio a riposo è sensibile all'insulina, l'esercizio fisico con contrazioni muscolari aumenta l'assorbimento del glucosio in maniera insulino-indipendente, poiché il

GLUT-4 viene stimolato e attivato sia dall'insulina che alla contrazione muscolare.

Infiammazione sistemica

L'infiammazione sistemica è stata fortemente collegata alla CVD attraverso biomarcatori multipli del sistema immunitario e ai fattori associati alla sindrome metabolica. Nella sindrome metabolica si rileva una infiammazione cronica sistemica di basso grado manifestata da un elevato CRP e associata a maggiori livelli di citochine pro-infiammatorie come TNF e IL-beta.²⁴ A sua volta l'infiammazione cronica collega la sindrome metabolica all'IR^{25,26} e alla CVD attraverso la promozione della disfunzione vascolare.²⁷ L'infiammazione coinvolge anche il tessuto adiposo con ipertrofia degli adipociti, flusso sanguigno locale anomalo, ipossia, alterata espressione di adipokine e infiltrazione locale di cellule immunitarie, che possono portare a necrosi adipocitaria che perpetua l'infiammazione. Molte molecole presenti a livello della placca o a livello sistemico possono giocare un ruolo nell'aterosclerosi attraverso un meccanismo antiinfiammatorio o proinfiammatorio.

Interventi farmacologici per ridurre le malattie cardiovascolari

Ridurre il colesterolo LDL

Il colesterolo lipoproteico a bassa densità (LDL-C) è ben accettato fattore di rischio causale per la malattia cardiovascolare aterosclerotica, come dimostrato in grandi studi epidemiologici.¹ Diversi studi randomizzati controllati e meta-analisi hanno dimostrato che le terapie ipolipemizzanti che riducono i livelli di LDL colesterolo, comprese le statine e più recentemente altre molecole come ezetimibe, inibitori della Proprotein Convertase Subtilisin Kexin tipo 9 (PCSK9) riducono gli eventi cardiovascolari.²⁸ Le linee guida raccomandano un target LDL-C di 1,8 mmol/L dopo una sindrome coronarica acuta (SCA) ma queste linee guida precedono i risultati di studi più recenti che utilizzano nuove combinazioni di trattamento, che hanno dimostrato che l'abbassamento di LDL-C sotto l'obiettivo raccomandato è associato ad ulteriori benefici cardiovascolari.²⁹ *Più basso è meglio, meno è più o più basso è il migliore* sono validi concetti per gli obiettivi del trattamento LDL-C e sono supportati da un rapido crescente corpus di prove³⁰ (Figura 1).

Una meta-analisi che comprende 312.175 partecipanti (età media 62 anni, media LDL-C 3,16 mmol/L) da 49 studi, per un totale di 39.645 eventi cardiovascolari, ha mostrato che il rischio relativo per ciascuna riduzione incrementale di 1 mmol/L LDL-C è stato ridotto di 0,77 (95% CI 0,71 e 0,84, p<0,01) con le sta-

tine e di 0,75 (intervallo di confidenza al 95% [CI] 0,66 e 0,86, $p=0,002$) per agenti non statinici.³¹ Oltre alla riduzione relativa di LDL-C, anche il valore LDL-C assoluto raggiunto è stato anche dimostrato essere significativamente associato con una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari; per ogni riduzione incrementale di 1 mmol/L LDL-C, la riduzione del rischio assoluto per le coronarie la morte o l'infarto miocardico è stata del 4,6% (IC 95% 2,9% e 6,4%) in prevenzione secondaria e del 1,5% (IC 95% 0,5 e 2,6%) in prevenzione primaria.⁵ Un'altra meta-analisi si 19 studi pubblicata di recente, in cui 152.507 pazienti erano in prevenzione secondaria (15 con statina, 3 con PCSK9 mAb e 1 con ezetimibe) ha confrontato strategie più intensive o meno intensive di riduzione di LDL-C.⁶ La riduzione del rischio è stata più pronunciata con la strategia più intensiva, con un risk ratio (RR) di 0,81 (IC al 95% 0,77-0,86). L'impatto sugli esiti clinici è stato maggiore nei pazienti che avevano valori di LDL-C di base elevati e un più alto rischio cardiovascolare.³²

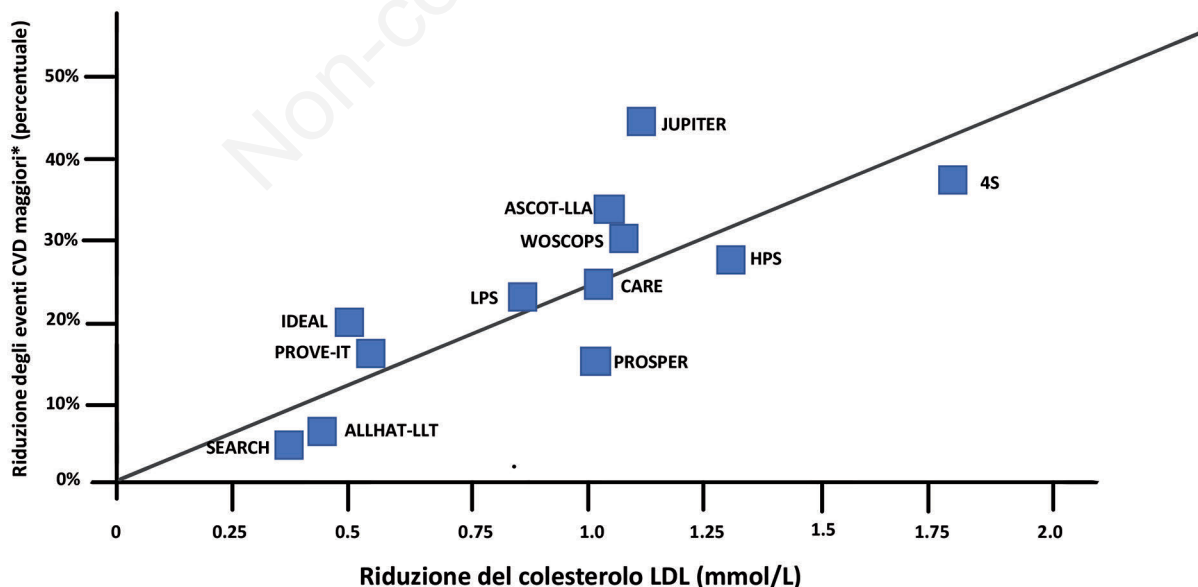
Le statine possiedono effetti anti-infiammatori oltre che ipolipemizzanti. Prove che tentano di quantificare il carico infiammatorio complessivo spesso utilizzano come parametro surrogato la proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hsCRP), in quanto è un test semplice ed economico che cattura la maggior parte dell'attività infiammatoria a monte. L'effetto anti-infiammatorio delle statine è stato formalmente testato nello studio JUPITER con rosuvastatina.³³ In questo studio, i partecipanti con livelli di LDL-C <3,4

mmol/L e hsCRP elevato >2 mg/L sono stati randomizzati a ricevere 20 mg/die di rosuvastatina o placebo. Dei 17.803 individui senza malattia cardiovascolare in studio, quelli trattati con rosuvastatina hanno mostrato una riduzione del rischio di primo evento cardiovascolare del 44% in confronto al gruppo placebo (HR 0,56; IC 95% 0,46-0,69; $p<0,00001$). Analisi dello studio PROVE-IT (*Pravastatin o Atorvastatin Assessment and Infection Therapy*) ha mostrato che nei 2099 pazienti con una storia di precedente sindrome coronarica acuta e che avevano ricevuto 80 mg di atorvastatina, 44% ha ottenuto riduzioni da raggiungere sia in LDL-C (<1,8 mmol/L) che in hsCRP (<2 mg/L).^{44,45} Tuttavia nello studio il 29%, 13% e 14% dei pazienti sono stati lasciati con rischio infiammatorio residuo non ottimale (hsCRP >2 mg/L), rischio di colesterolo residuo (LDL-C > 1,8 mmol/L) o entrambi, rispettivamente. Questi risultati suggeriscono che eventi coronarici ricorrenti possono essere guidati da diversi processi biologici e quindi richiedono differenti strategie di trattamento.

Ridurre l'insulino resistenza

Tra i farmaci ipoglicemizzanti quelli che posseggono un maggiore effetto insulino-sensibilizzante sono il pioglitazone e la metformina.

PIOGLITAZONE. Diversi studi hanno suggerito che pioglitazone, un agonista del recettore γ (PPAR γ) attivato dal proliferatore del perossisoma, usato come agente insulino-sensibilizzante nel trattamento del dia-



*definiti come morte coronarica, infarto miocardico non fatale, arresto cardiaco rianimato, ictus

Figura 1. Relazione tra la riduzione assoluta di colesterolo LDL e la riduzione del rischio di eventi cardiovascolari in studi di outcome cardiovascolare. (Dati derivati da Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators.³⁰).

bete mellito di tipo 2 (T2DM), potrebbe avere effetti anti-aterosclerotici.³⁴⁻³⁷ I recettori PPAR γ , che sono principalmente espressi da adipociti e macrofagi, sono coinvolti nel metabolismo dei tessuti adiposi, nel metabolismo del glucosio e nei processi infiammatori.³⁸⁻⁴¹ Sia la resistenza all'insulina che l'infiammazione sistemica di basso grado sono associate alla formazione di placche aterosclerotiche e pioglitazione migliora la resistenza all'insulina e riduce l'infiammazione sistemica.⁴¹⁻⁴⁶ Nello studio ACT NOW, che ha studiato gli effetti del pioglitazione sul rischio di diabete e sui fattori di rischio cardiovascolare in soggetti con tolleranza al glucosio anomala, è stato dimostrato che l'uso di pioglitazione era associato a una riduzione dello spessore della intima carotidea (CIMT), che sembrava non essere causata esclusivamente dal miglioramento dei tradizionali fattori di rischio.^{47,48} A sostegno di questa nozione, pioglitazione è associato al miglioramento della funzione endoteliale nei pazienti con T2DM indipendentemente dalle alterazioni metaboliche indirette, supportando ulteriormente gli effetti vascolari che modificano la malattia di pioglitazione.⁴⁹ I potenziali effetti benefici del pioglitazione sulla morbilità e mortalità cardiovascolare sono stati comunque esaminati dopo che l'agonista PPAR γ rosiglitazione si è dimostrato associato ad un aumentato rischio di infarto del miocardio e morte cardiovascolare.⁵⁰ Da allora sono stati condotti studi multipli per studiare gli effetti del pioglitazione in pazienti con malattia vascolare manifesta.^{34,37}

In una recente metaanalisi⁴⁸ sono stati analizzati dieci studi che hanno riportato gli effetti del pioglitazione su vari end-point cardiovascolari (MACE, IMA, stroke, scompenso cardiaco, mortalità per tutte le cause). Pioglitazione ha ridotto MACE, IMA e stroke ma non la mortalità per tutte le cause e il trattamento è stato associato ad un aumentato rischio di scompenso cardiaco (RR 1,33, IC 95% 1,14-1,54).

Metformina

Precedenti studi hanno dimostrato che la proteina C reattiva ad alta sensibilità è un fattore di rischio indipendente per le malattie cardiovascolari.⁵¹ Li *et al.*⁵² hanno riscontrato che il trattamento con metformina alla dose di 150 mg/kg per 16 settimane ha ridotto significativamente la proteina sierica reattiva ad alta sensibilità C in conigli alimentati con dieta ricca in colesterolo. Un possibile meccanismo di questa correlazione inversa può essere correlato all'inibizione di NF- κ B nella parete vascolare da parte della metformina.⁵² In uno studio *in vitro*, Isoda *et al.*⁵³ ha anche scoperto che la metformina può inibire l'attivazione di NF- κ B nelle cellule endoteliali e nelle cellule muscolari lisce vascolari in modo dipendente dalla concentrazione, inibendo così l'effetto della secrezione di citochine infiammatorie indotta dall'interleuchina-1 β .

È stato anche dimostrato che il meccanismo d'azione della metformina è strettamente correlato alla via dell'AMPK.⁵⁴ Hattori *et al.*⁵⁵ ha trovato che la metformina ha inibito l'attivazione indotta da TNF- α di NF- κ B in modo dose-dipendente mediante l'attivazione di AMPK, che sembra quindi essere il mediatore dell'effetto antiinfiammatorio della metformina.

Sebbene i benefici cardiovascolari con la metformina siano ben consolidati nei pazienti diabetici, il loro ruolo nei pazienti non diabetici rimane sfuggente. In un piccolo studio randomizzato in doppio cieco controllato con placebo, composto da 33 donne non diabetiche, è stato dimostrato che la metformina può ridurre l'ischemia miocardica in pazienti di sesso femminile con angina, rispetto al placebo.⁵⁶ Tuttavia, uno studio di Hao *et al.*⁵⁷ composto da 130 pazienti con dislipidemia e obesità randomizzati ad atorvastatina o atorvastatina più metformina, hanno mostrato che l'atorvastatina combinata con metformina era più efficace rispetto alla monoterapia con atorvastatina nel migliorare il tasso di obesità e infiammazione subclinica. Un successivo studio di Eduardo *et al.*⁵⁸ ha confermato che la metformina ha diminuito il CIMT ($-0,1$ mm, $P=0,04$, vs $-0,02$ mm, P =non significativo) rispetto al gruppo di controllo nei pazienti con sindrome metabolica, indicando quindi il suo ruolo nella cardioprotezione. Tuttavia, studi recenti hanno messo in dubbio la validità della conclusione di studi precedenti. Lo studio sull'aterosclerosi carotidea: METformin per insulina ResistAnce (CAMERA)⁵⁹ che ha coinvolto 173 pazienti non diabetici con CAD sottoposti a terapia con statine, trattati in aggiunta con metformina o placebo. Nessun miglioramento nel CIMT è stato riportato nel gruppo metformina (differenza di pendenza $0,007$ mm/anno, $P=0,29$) rispetto a un gruppo placebo, sebbene HbA1c, insulina e indice di resistenza all'insulina siano diminuiti significativamente nel gruppo metformina ($P<0,05$).²⁸ Le possibili spiegazioni dei risultati contrastanti in questi studi possono essere attribuite alla differenza nelle caratteristiche basali dei pazienti (comorbilità, età, assunzione di altri farmaci ipoglicemizzanti e ipolipemizzanti), endpoint di studio e durata del follow-up. Non è chiaro se la metformina abbia un beneficio cardiovascolare nei pazienti pre-diabetici. È in corso un trial multicentrico *Glucose Lowering In Non-diabetic hyperglycaemia Trial* (GLINT, ISRCTN34875079) con pazienti non diabetici per valutare l'effetto del trattamento con metformina sull'incidenza di morte cardiovascolare ed eventi non fatali di infarto miocardico. I risultati di questo studio forniranno maggiori informazioni sull'uso profilattico della metformina in coorti simili.

Ridurre l'infiammazione

Diversi farmaci con effetto antiinfiammatorio sistemico sono da tempo usati nelle malattie autoimmuni (es. methotrexate e colchicina). Recentemente

sono stati sviluppati nuovi farmaci, perlopiù anticorpi monoclonali, per bloccare la cascata infiammatoria e varie molecole ad essa collegate. In diversi trial clinici di fase 3 sono stati studiati alcuni di questi farmaci per verificare la loro efficacia nel prevenire eventi cardiovascolari (Tabella 1).⁶⁰⁻⁶⁴ Solo la colchicina nello studio LoDoCo e il canakinumab nello studio CANTOS hanno ottenuto risultati positivi.

LoDoCo

La colchicina è un farmaco antinfiammatorio usato per trattare la gotta e altri disturbi infiammatori, come la febbre mediterranea familiare (FMF) e la pericardite ricorrente. La colchicina si lega alle estremità dei microtubuli e inibisce i processi del citoscheletrico cellulare.⁶⁵ Pertanto, agisce su diversi processi dipendenti dai microtubuli come chemiotassi dei neutrofili, fagocitosi ed escrezione proteica. È stato anche dimostrato che limita l'espressione di molecole di adesione sulla superficie dei leucociti e delle cellule endoteliali.⁶⁶ Inoltre, recentemente è stato scoperto che in neutrofili e macrofagi trattati con colchicina vi è una ridotta attivazione dell'inflammasoma NLRP3 in risposta a cristalli di urato monosodico.⁶⁵⁻⁶⁷ Ciò ha portato alla speculazione che la colchicina può anche mitigare l'infiammazione indotta da cristalli di colesterolo all'interno della placca aterosclerotica. Dall'approvazione della *Food and Drug Administration* (FDA) nel 2009 per l'uso nella gotta e FMF, numerosi studi hanno riportato che la colchicina può essere utile in diversi stati di malattie cardiovascolari.⁶⁸ Ciò è coerente con le osservazioni retrospettive che hanno riscontrato un tasso

inferiore di IM in pazienti con gotta e FMF che sono trattati con colchicina.^{69,70} Basandosi su questo crescente numero di prove, è stato disegnato lo studio LoDoCo (Colchicina a basso dosaggio per la prevenzione secondaria delle malattie cardiovascolari), studio controllato con placebo, randomizzato in cieco, su 532 pazienti con aterosclerosi stabile destinati a ricevere 0,5 mg/die di colchicina o placebo oltre alle cure standard.⁷¹ Dopo un follow-up mediano di 3 anni, i partecipanti a cui era stata somministrata la colchicina avevano una marcata riduzione dell'endpoint composto costituito da infarto miocardico, arresto cardiaco o ictus non cardioembolico rispetto al placebo (HR 0,33; IC 95% 0,18-0,59; p<0,001). Sebbene il meccanismo di beneficio della colchicina non sia stato cercato in questo studio, la colchicina ha dimostrato di ridurre drasticamente la produzione locale di citochine (NLRP3 correlata all'inflammasoma, IL-1, IL-18 e IL-6) nel letto vascolare coronarico di pazienti con sindrome coronarica acuta.⁷² Inoltre, uno studio recente che utilizzava la tomografia computerizzata coronarica ha rilevato che l'uso regolare di colchicina alla dose di 0,5 mg/die ha modificato favorevolmente il composizione delle lesioni aterosclerotiche coronariche riducendo il volume della placca a bassa attenuazione, un noto predittore del futuro MACE.⁷³ Infine, simile a canakinumab e in contrasto con metotrexato, la colchicina ha dimostrato di ridurre l'hsCRP di oltre il 50% nei pazienti con CAD stabile e elevati livelli di infiammazione (hsCRP 2 mg/L), in aggiunta alla terapia con statine.⁷⁴ Questi risultati hanno scatenato altri studi clinici che stanno attualmente reclutando pazienti con CAD stabile (LoDoCo II), CAD instabile (Colchicine

Tabella 1. Studi di fase 3 multicentrici randomizzati in doppio cieco, controllati con placebo, che hanno valutato l'efficacia di farmaci con meccanismo antiinfiammatorio sugli eventi cardiovascolari.

Molecola	Nome Trial	N° pazienti	Intervento	Outcome primario	Risultati	Beneficio
Methotrexate	CIRT (61)	4786	MTX orale dose 15-20 mg/sett vs placebo	Non fatal IMA, non fatal stroke, morte cardiovascolare	HR 1,01; 95% CI 0,82-1,25 p=0,91	No
Colchicina	LoDoCo (62)	532	Colchicina 0,5 mg/die vs placebo	MI, arresto cardiac fatale o non fatale, stroke non cardioembolico	HR 0,33; 95% CI 0,18-0,59 p≤0,001	Si
IL-1β	CANTOS (60)	10061	Canakinumab 50, 150 o 300 mg sc ogni 3 mesi vs placebo	Non fatal IMA, non fatal stroke, morte cardiovascolare	HR 0,85; 95% CI 0,74-0,98 p=0,021 nel gruppo 150 mg	Si
Lp-PLA2	SOLID-TIMI 52(63)	13026	Darapladib 160 mg orale al di vs placebo	Morte per coronaropatia, non fatal IMA e rivascolarizzazione miocardica	HR 1,00; 95% CI 0,91-1,09 p=0,93	No
MAPK	LATITUDE-TIMI 60(64)	3503	Losmapimod 7,5 mg BID orale vs placebo	Non fatal IMA, morte cardiovascolare, rivascolarizzazione miocardica	HR 1,16; 95% CI 0,91-1,47 p=0,24	No

Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT), Colchicina per Sindromi coronariche acute (COACS), Colchicina e Spironolattone in pazienti con Registro degli stent STEMI/SYNERGY (CLEAR-SYNERGY) e malattia cerebrovascolare (CONVINCE). La riproposizione della colchicina per l'uso nell'aterosclerosi non è priva di sfide la sua ben nota propensione a causare effetti collaterali gastrointestinali fino al 25% dei pazienti.^{75,76} Pertanto, prova definitiva di efficacia, nonché ulteriore comprensione meccanicistica di come la colchicina attenui il rischio cardiovascolare in pazienti con CAD faciliterà la fiducia del medico nella prescrizione di questo farmaco, come è stato il caso delle statine durante il loro sviluppo iniziale.

CANTOS

CANTOS è stato uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, su 10.061 pazienti con CAD, che avevano sofferto di un precedente infarto miocardico e avevano uno stato infiammatorio elevato, definito come hsCRP maggiore di 2 mg/L.⁷⁷ Oltre il 90% dei partecipanti allo studio era in terapia con statine, l'80% era in trattamento per ipertensione e il 40% era in trattamento per il diabete mellito. I pazienti sono stati assegnati a quattro gruppi che hanno ricevuto tre iniezioni sottocutanee mensili di canakinumab, un anticorpo monoclonale umano destinato a IL-1, a tre diverse dosi (50 mg, 150 mg o 300 mg) o placebo. Canakinumab è attualmente approvato per rare sindromi autoinfiammatorie, come la sindrome di Muckle-Wells, e come seconda linea biologica agente per le malattie reumatoidi. Le dosi di canakinumab selezionate per questo studio erano basate su uno studio pilota su 566 pazienti ad alto rischio con diabete mellito ben controllato che avevano ricevuto dosi da 5 mg a 150 mg.⁷⁸ Dopo 48 mesi, in CANTOS i partecipanti che hanno ricevuto 150 mg o 300 mg di canakinumab hanno avuto una riduzione del 35-40% di hsCRP rispetto al placebo, senza significative riduzioni di LDL-C.⁶⁰ Una simile riduzione era osservata nei livelli di IL-6 misurati a 12 mesi. L'endpoint primario dello studio era il primo verificarsi di MACE, definito come un composito di infarto o stroke non fatale o morte cardiovascolare. Canakinumab ha significativamente ridotto questa evenienza, in quanto si sono verificati 3,86 eventi per 100 persone/anno nel gruppo 150 mg rispetto a 4,5 per 100 persone/anno nel gruppo placebo, che si traduce in una riduzione del rischio relativo del 15% per MACE (hazard ratio (HR) 0,85, IC al 95% 0,74-0,98; p=0,0208; valore di soglia p di 0,0212). Una riduzione simile del rischio è stata osservata nel gruppo di dose da 300 mg, senza tuttavia raggiungere la significatività statistica (p=0,0314; valore di soglia p di 0,0106). Nessun vantaggio significativo rispetto al placebo è stato rag-

giunto nei partecipanti che hanno ricevuto 50 mg. L'analisi dei sottogruppi dei partecipanti al CANTOS ha mostrato che coloro che hanno raggiunto i livelli di hsCRP <2 mg/L con canakinumab, definiti *responder alle citochine*, hanno avuto una riduzione del 25% di MACE (HR 0,75; IC al 95% 0,66-0,85; p<0,0001), mentre i non responder alle citochine non hanno mostrato benefici significativi (HR 0,90; IC al 95% 0,79-1,02; p=0,11).⁷⁹ Allo stesso modo, dei 4833 partecipanti con livelli di IL-6 misurati al basale, coloro che hanno raggiunto livelli durante trattamento al di sotto della mediana dello studio di 1,65 ng/L hanno avuto un impatto sorprendente, con riduzione del 32% di MACE (HR 0,68; IC 95% 0,56-0,82; p<0,0001).⁸⁰⁻⁸⁴ Per quanto riguarda gli agenti antinfiammatori, il principale effetto avverso previsto è la riduzione dell'immunità dell'ospite con conseguente aumento dei tassi di infezione. In CANTOS, i pazienti trattati con canakinumab ha avuto un'incidenza significativamente più alta di infezione fatale e sepsi rispetto al placebo (tasso di incidenza 0,31 vs 0,18 eventi per 100 persone-anno; p=0,02). La maggior parte di queste infezioni era dovuta a organismi gram-positivi piuttosto che infezioni opportunistiche o riattivazione della tubercolosi. Queste infezioni possono essere trattate con sicurezza con antibiotici, tuttavia i risultati di CANTOS sottolineano l'importanza della vigilanza clinica durante la somministrazione di qualsiasi agente antinfiammatorio. Inoltre, un'altra preoccupazione degli agenti antinfiammatori è il potenziale cancerogeno, dato l'importante ruolo del sistema immunitario nella sorveglianza contro le cellule neoplastiche. In CANTOS, nessuna differenza significativa nell'incidenza di neoplasie è stata osservata tra i pazienti trattati con canakinumab rispetto a quelli trattati con placebo (p=0,38). Anzi, i pazienti trattati con canakinumab avevano un tasso di mortalità per cancro significativamente inferiore rispetto al gruppo placebo. Questo vantaggio era principalmente dovuto a una riduzione del tasso di cancro ai polmoni, in particolare neoplasia polmonare non a piccole cellule.⁸⁴ I Risultati dallo studio CANTOS stabiliscono che l'infiammazione, in particolare attraverso il percorso IL-1/IL-6, è un obiettivo terapeutico in grado di ottenere benefici clinicamente significativi nei pazienti con rischio cardiovascolare e infiammazione residua nonostante le cure standard. Con numerosi studi clinici che indagano altri agenti antinfiammatori in corso, è chiaro che CANTOS rappresenta solo l'inizio di un nuovo filone di ricerca e di trattamento della malattia cardiovascolare.

Interventi non farmacologici

Interventi positivi sullo stile di vita, come controllo

del peso, smettere di fumare ed esercizio fisico, rimangono la base della prevenzione primaria della CVD e dovrebbe accompagnare qualsiasi terapia farmacologica volta ad affrontare il rischio cardiovascolare. Questi interventi influenzano sia lo stato infiammatorio che l'insulino resistenza.

Dieta mediterranea. Fino ad ora, i principali benefici della dieta mediterranea (MeDiet) contro le malattie cardiovascolari sono stati associati a un migliore controllo dei fattori di rischio per migliorare la pressione sanguigna (BP), il profilo lipidico, il metabolismo del glucosio, il rischio aritmico o il microbioma intestinale.⁸¹ Inoltre, alcuni autori hanno suggerito che MeDiet potrebbe esercitare un effetto antinfiammatorio (Tabella 1) nella parete vascolare come possibile meccanismo per spiegare il legame tra MeDiet e bassa prevalenza di CVD.⁸² È interessante notare che MeDiet sembra modulare l'espressione di geni pro-aterogenici come cicloossigenasi-2 (COX-2), MCP-1 e proteina correlata al recettore delle lipoproteine a bassa densità (LRP1),⁸³ riducendo i livelli plasmatici di stabilità della placca e molecole correlate alla rottura come MMP-9, IL-10, IL-13 o IL-18⁸⁴⁻⁸⁵ (Tabella 2).

DASH Diet

Un ampio corpus di prove sostiene che l'adesione a un modello dietetico DASH è legata a miglioramenti della BP, del peso corporeo, dell'omeostasi del glucosio-insulina, dei lipidi nel sangue e delle lipoproteine, del grado di infiammazione, funzione endoteliale, microbioma intestinale, rischio CVD e mortalità totale.⁸⁶ La dieta DASH è caratterizzata da un elevato apporto di frutta e verdura, legumi, latticini a basso contenuto di grassi, prodotti integrali, frutta a guscio, pesce e pollame; un ridotto apporto di grassi saturi, carni rosse e carni lavorate e bevande dolci; e un basso apporto di sodio e cereali raffinati.

Attività fisica

I benefici dell'attività fisica nel ridurre il rischio di mortalità per tutte le cause e nel migliorare la longevità sono stati ampiamente documentati.⁸⁷ Inoltre, l'attività fisica regolare riduce il rischio di T2DM e CVD e contribuisce a limitare la progressione di que-

ste malattie. Studi meccanicistici sull'uomo suggeriscono che moderati aumenti acuti di IL-6 e IL-10, provocati dall'esercizio fisico, esercitano effetti antinfiammatori diretti mediante un'inibizione del TNF- α e stimolando IL-1ra, limitando così la segnalazione di IL-1 β . Inoltre, IL-6 ha un impatto diretto sul metabolismo del glucosio e dei lipidi. Inoltre, gli effetti antinfiammatori indiretti dell'esercizio a lungo termine possono essere mediati limitando l'adiposità addominale. L'attività fisica rappresenta una strategia antinfiammatoria e di miglioramento del metabolismo naturale, con effetti collaterali minori e dovrebbe essere integrata nella gestione di pazienti con malattie croniche come T2DM e CVD. Qualunque sia il ruolo dell'IR, è noto che l'esercizio aumenta la segnalazione di insulina indipendentemente dal PI3K e quando i muscoli scheletrici sono stimolati dalla contrazione combinata con insulina, il trasporto del glucosio e la traslocazione di GLUT4 sono migliorati. Pertanto, l'esercizio fisico fornisce un potente mezzo per evitare la sindrome metabolica supportata dai risultati dello studio del programma di prevenzione del diabete, in cui l'intervento di esercizio fisico ha ridotto significativamente la prevalenza della sindrome metabolica rispetto al gruppo di controllo durante l'intervento. In almeno uno studio condotto su giovani donne non obese, i ricercatori hanno riferito che la sensibilità all'insulina aumenta sia nelle donne allenate aerobicamente che in quelle allenate alla resistenza. Tuttavia, quando i dati sono stati espressi per kg di massa grassa libera (FFM), il miglioramento dello smaltimento del glucosio persisteva nelle donne addestrate per la resistenza, mentre non sono stati osservati cambiamenti significativi nelle materie o nei controlli allenati per la resistenza. Ciò ha portato alla conclusione che l'aumento dello smaltimento del glucosio associato all'esercizio di resistenza era il risultato dell'aumento della quantità di massa corporea magra, senza alterare la capacità intrinseca del muscolo di rispondere all'insulina. D'altro canto, l'allenamento di resistenza ha migliorato l'eliminazione del glucosio indipendentemente dai cambiamenti della massa corporea magra o VO₂max, suggerendo un cambiamento intrinseco nella capacità del muscolo di metabolizzare il glucosio.⁸⁸

Tabella 2. Molecole infiammatorie, linfocitarie e marker di stress ossidativo modificate dalla dieta mediterranea e dalla dieta DASH.

MeDiet	sVCAM-1, sICAM-1, RANTES, MIP-1 β , TNF- α , TNFR-60, IL-1 β , IL-6, IL-7, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-18, MMP-9, VEGF, CRP, TCF7L2, APOA2, CETP, COX-2, MCP-1, LRP1	Linfociti: CD11a, CD49d, CD40 Monociti: CD11a, CD11b, CD49d, CD40	MDA, oxLDL
Dieta DASH	sICAM-1, IL-6, CRP, PAI-1		

Conclusioni

Il primo passo nella prevenzione cardiovascolare, sia primaria che secondaria, deve essere fatto agendo sullo stile di vita, poiché questo ha dei benefici sistemici non solo sui singoli fattori di rischio, attraverso la riduzione del peso, della pressione arteriosa, della glicemia e del colesterolo, ma riduce anche l'insulino-resistenza e l'infiammazione. Se ciò non basta, o sempre in prevenzione secondaria, al momento l'intervento farmacologico più efficace e sicuro per ridurre le malattie cardiovascolari è la riduzione del colesterolo LDL, che rimane quindi un parametro fondamentale per la valutazione del rischio cardiovascolare.

Raccomandazioni

- La dieta e l'attività fisica possono ridurre l'insulino-resistenza e l'infiammazione sistemica e devono sempre essere raccomandati per la prevenzione cardiovascolare.
- La dieta Mediterranea o la dieta DASH sembrano essere le più efficaci.
- Interventi farmacologici che modifichino l'insulino-resistenza o l'infiammazione non sono al momento raccomandati per la prevenzione cardiovascolare.
- La riduzione del colesterolo LDL ha dimostrato, attraverso ampi studi randomizzati controllati con placebo, di ridurre significativamente e sostanzialmente la mortalità e la mobilità da CVD.

Bibliografia

1. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016;37:2315-81.
2. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Eng J Med* 2005;352:1685-95.
3. Libby P, Hansson GK. Inflammation and immunity in diseases of the arterial tree: players and layers. *Circ Res* 2015;116:307-11.
4. Morbiducci U, Kok AM, Kwak BR, et al. Atherosclerosis at arterial bifurcations: evidence for the role of haemodynamics and geometry. *Thromb Haemost* 2018;115:484-92.
5. O'Keefe LM, Simpkin AJ, Tilling K, et al. Sex-specific trajectories of measures of cardiovascular health during childhood and adolescence: a prospective cohort study. *Atherosclerosis* 2018;278:190-6.
6. Herrington W, Lacey B, Sherliker P, et al. Epidemiology of atherosclerosis and the potential to reduce the global burden of atherothrombotic disease. *Circ Res* 2016;118:535-46.
7. Mauricio MD, Aldasoro M, Ortega J, Vila JM. Endothelial dysfunction in morbid obesity. *Curr Pharm Design* 2013;19:5718-29.
8. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Tang EHC, Feletou M. Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta Physiol* 2009;196:193-222.
9. Molinaro R, Boada C, del Rosal GM, et al. Vascular inflammation: a novel access route for nanomedicine. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* 2016;12:169-74.
10. Kyu HH, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet* 2018;392:1859-922.
11. Gencer B, Auer R, Nanchen D, et al. Expected impact of applying new 2013 AHA/ACC cholesterol guidelines criteria on the recommended lipid target achievement after acute coronary syndromes. *Atherosclerosis* 2015;239:118-24.
12. Himsworth HP. Diabetes mellitus: Its differentiation into insulin sensitive and insulin insensitive types. *Lancet* 1936:127-30.
13. Yalow RS, Berson SA. Plasma insulin concentrations in nondiabetic and early diabetic subjects. Determinations by a new sensitive immuno-assay technique. *Diabetes* 1960;9:254-60.
14. Ginsberg H, Olefsky JM, Reaven GM. Further evidence that insulin resistance exists in patients with chemical diabetes. *Diabetes* 1974;23:674-8.
15. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: A method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;237:E214-23.
16. Lillioja S, Mott DM, Spraul M, et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. *N Engl J Med* 1993;329:1988-92.
17. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
18. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, et al. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992;41:715-22.
19. Rewers M, Zaccaro D, D'Agostino R, et al. Insulin sensitivity, insulinemia, and coronary artery disease: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 2004;27:781-7.
20. Solymoss BC, Bourassa MG, Campeau L, et al. Effect of increasing metabolic syndrome score on atherosclerotic risk profile and coronary artery disease angiographic severity. *Am J Cardiol* 2004;93:159-64.
21. Jones CN, Pei D, Staris P, et al. Alterations in the glucose-stimulated insulin secretory dose-response curve and in insulin clearance in nondiabetic insulin-resistant individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1834-8.
22. Samson SL, Garber AJ. Metabolic Syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2014;43:1-2.
23. Sylow L, Kleinert M, Richter EA, et al. Exercise-stimulated glucose uptake regulation and implications for glycaemic control. *Nat Rev Endocrinol* 2017;13:133-48.
24. Lemieux I, Pascot A, Prud'homme D, et al. Elevated C-reactive protein: Another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:961-7.
25. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102:42-7.
26. Lee WY, Park JS, Noh SY, et al. C-reactive protein concentrations are related to insulin resistance and meta-

- bolic syndrome as defined by the ATP III report. *Int J Cardiol* 2004;97:101-6.
27. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: An 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107:391-7.
 28. Ference BA, Cannon CP, Landmesser U, et al. Reduction of low density lipoprotein-cholesterol and cardiovascular events with proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors and statins: an analysis of FOURIER, SPIRE, and the Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. *Eur Heart J* 2017 [Epub ahead of print].
 29. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267-315.
 30. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-90.
 31. Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1289-97.
 32. Koskinas KC, Siontis GCM, Piccolo R, et al. Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2018;14:1172-80.
 33. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated c-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
 34. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016;374:1321-31.
 35. Tanaka R, Yamashiro K, Okuma Y, et al. Effects of pioglitazone for secondary stroke prevention in patients with impaired glucose tolerance and newly diagnosed diabetes: the J-SPIRIT study. *J Atheroscler Thromb* 2015;22:1305-16.
 36. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:1561-73.
 37. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.
 38. Giannini S, Serio M, Galli A. Pleiotropic effects of thiazolidinediones: taking a look beyond antidiabetic activity. *J Endocrinol Invest* 2004;27:982-91.
 39. Ricote M, Li AC, Willson TM, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is a negative regulator of macrophage activation. *Nature* 1998;391:79-82.
 40. Corzo C, Griffin PR. Targeting the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma to counter the inflammatory milieu in obesity. *Diabetes Metab J* 2013;37:395-403.
 41. Quinn CE, Hamilton PK, Lockhart CJ, McVeigh GE. Thiazolidinediones: effects on insulin resistance and the cardiovascular system. *Br J Pharmacol* 2008;153:636-45.
 42. Rewers M, Zaccaro D, D'Agostino R, Haffner S, Saad MF, Selby JV, et al. Insulin sensitivity, insulinemia, and coronary artery disease: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes Care* 2004;27:781-7.
 43. Motoki T, Kurobe H, Hirata Y, et al. PPAR-gamma agonist attenuates inflammation in aortic aneurysm patients. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2015;63:565-71.
 44. Xu W, Bi Y, Sun Z, et al. Comparison of the effects on glycaemic control and beta-cell function in newly diagnosed type 2 diabetes patients of treatment with exenatide, insulin or pioglitazone: a multicentre randomized parallel-group trial (the CONFIDENCE study). *J Intern Med* 2015;277:137-50.
 45. Miyazaki Y, Mahankali A, Matsuda M, et al. Effect of pioglitazone on abdominal fat distribution and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2784-91.
 46. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, et al. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001;50:2094-9.
 47. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2011;364:1104-15.
 48. Marit de Jong H, van der Worp B, van der Graaf Y, et al. Pioglitazone and the secondary prevention of cardiovascular disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16:134.
 49. Martens FM, Visseren FL, De Koning EJ, Rabelink TJ. Short-term pioglitazone treatment improves vascular function irrespective of metabolic changes in patients with type 2 diabetes. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005;46:773-8.
 50. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-71.
 51. Davis BJ, Xie Z, Viollet B, Zou MH. Activation of the AMP-activated kinase by antidiabetic drug metformin stimulates nitric oxide synthesis in vivo by promoting the association of heat shock protein 90 and endothelial nitric oxide synthase. *Diabetes* 2006;55:496-505.
 52. Li SN, Wang X, Zeng QT, et al. Metformin inhibits nuclear factor kappaB activation and decreases serum high-sensitivity C-reactive protein level in experimental atherogenesis of rabbits. *Heart Vessels* 2009;24:446-53.
 53. Isoda K, Young JL, Zirlik A, et al. Metformin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor-kappaB in human vascular wall cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:611-7.
 54. Kim J, Kwak HJ, Cha JY, et al. Metformin suppresses lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammatory response in murine macrophages via activating transcription factor-3 (ATF-3) induction. *J Biol Chem* 2014;289:23246-55.
 55. Hattori Y, Suzuki K, Hattori S, Kasai K. Metformin inhibits cytokine-induced nuclear factor kappaB activation via AMP-activated protein kinase activation in vascular endothelial cells. *Hypertension* 2006;47:1183-8.

56. Jadhav S, Ferrell W, Greer IA, et al. Effects of metformin on microvascular function and exercise tolerance in women with angina and normal coronary arteries: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:956-63.
57. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;164:740-51.
58. Meaney E, Vela A, Samaniego V, et al. Metformin, arterial function, intima-media thickness and nitroxidation in metabolic syndrome: the mefisto study. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008;35:895-903.
59. Preiss D, Lloyd SM, Ford I, et al. Metformin for non-diabetic patients with coronary heart disease (the CAMERA study): a randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:116-24.
60. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119-31.
61. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, et al. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events. *N Engl J Med* 2019;380:752-62.
62. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:404-10.
63. O'Donoghue ML, Braunwald E, White HD, et al. Effect of darapladib on major coronary events after an acute coronary syndrome: The solid-timi 52 randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:1006-15.
64. O'Donoghue ML, Glaser R, Cavender MA, et al. Effect of losmapimod on cardiovascular outcomes in patients hospitalized with acute myocardial infarction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:1591-9.
65. Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine-update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum* 2015;45:341-50.
66. Demidowich AP, Davis AI, Dedhia N, Yanovski JA. Colchicine to decrease nlrp3-activated inflammation and improve obesity-related metabolic dysregulation. *Med Hypotheses* 2016;92:67-73.
67. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the nalp3 inflammasome. *Nature* 2006;440:237-41.
68. Verma S, Eikelboom JW, Nidorf SM, et al. Colchicine in cardiac disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2015;15:96.
69. Crittenden DB, Lehmann RA, Schneck L, et al. Colchicine use is associated with decreased prevalence of myocardial infarction in patients with gout. *J Rheumatol* 2012;39:1458-64.
70. Langevitz P, Livneh A, Neumann L, et al. Prevalence of ischemic heart disease in patients with familial mediterranean fever. *Isr Med Assoc J IMAJ* 2001;3:9-12.
71. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:404-10.
72. Martínez GJ, Robertson S, Barraclough J, et al. Colchicine acutely suppresses local cardiac production of inflammatory cytokines in patients with an acute coronary syndrome. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e002128.
73. Vaidya K, Arnott C, Martínez GJ, et al. Colchicine therapy and plaque stabilization in patients with acute coronary syndrome. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:305-16.
74. Nidorf M, Thompson PL. Effect of colchicine (0.5 mg twice daily) on high-sensitivity c-reactive protein independent of aspirin and atorvastatin in patients with stable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2007;99:805-7.
75. Hemkens LG, Ewald H, Gloy VL, et al. Colchicine for prevention of cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(1):CD011047.
76. Pillinger MH, Krasnokutsky S, Slobodnick A, Shah B. Update on colchicine, 2017. *Rheumatology* 2017;57:i4-11.
77. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119-31.
78. Ridker PM, Howard CP, Walter V, et al. Effects of interleukin-1beta inhibition with canakinumab on hemoglobin a1c, lipids, c-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen: A phase IIb randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 2012;126:2739-48.
79. Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, et al. Relationship of c-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: A secondary analysis from the cantos randomised controlled trial. *Lancet (Lond Engl)* 2018;391:319-28.
80. Ridker PM, Libby P, MacFadyen JG, et al. Modulation of the interleukin-6 signalling pathway and incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: Analyses from the canakinumab anti-inflammatory thrombosis outcomes study (CANTOS). *Eur Heart J* 2018;39:3499-507.
81. Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: A comprehensive review. *Circulation* 2016;133:187-225.
82. Esposito K, Ciotola M, Giugliano D. Mediterranean diet, endothelial function and vascular inflammatory markers. *Public Health Nutr* 2006;9:1073-6.
83. Llorente-Cortés V, Estruch R, Mena MP, et al. Effect of Mediterranean diet on the expression of pro-atherogenic genes in a population at high cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2010;208:442-50.
84. Casas R, Sacanella E, Urpi-Sardà M, et al. The effects of the mediterranean diet on biomarkers of vascular wall inflammation and plaque vulnerability in subjects with high risk for cardiovascular disease. A randomized trial. *PLoS One* 2014;9:e100084.
86. Shirani F, Salehi-Abargouei A, Azadbakht L. Effects of dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet on some risk for developing type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis on controlled clinical trials. *Nutrition* 2013;29:939-47.
87. Moore SC, Patel AV, Matthews CE, et al. Leisure time physical activity of moderate to vigorous intensity and mortality: a large pooled cohort analysis. *PLoS Med* 2012;9:e1001335.
88. Poehlman ET, Dvorak RV, DeNino WF, Brochu M, Ades PA. Different mechanisms leading to the stimulation of muscle glucose transport: Effects of resistance training and endurance training on insulin sensitivity in nonobese, young women: A controlled randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2463-8.

La dieta DASH nelle malattie cardiovascolari e dismetaboliche

Angelo Bosio,¹ Giuliano Pinna²

¹Medicina Interna, Ospedale Cottolengo, Torino; ²Consigliere onorario FADOI Piemonte Valle d'Aosta, Italia

Introduzione

L'approccio dietetico è un caposaldo riconosciuto per il controllo non solo del peso corporeo ma anche per la prevenzione e la gestione di molteplici patologie metaboliche e del rischio cardiovascolare ad esse collegato. Numerose società scientifiche¹⁻⁷ raccomandano, pertanto, l'utilizzo di regimi dietetici adeguati nelle proprie Linee Guida mirate alla gestione di iperglicemia/diabete, dislipidemia, ipertensione, in quanto l'efficacia risulta essere supportata da buoni livelli di evidenza.

Più nello specifico, i dati relativi all'efficacia della dieta nel controllo dei valori pressori risalgono agli anni '80 per concretizzarsi con l'approccio più standardizzato del DASH Collaborative Research Group a fine anni '90.

Il trial DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension)

L'elevata prevalenza dell'ipertensione arteriosa negli Stati Uniti e l'evidenza che nei soggetti che seguivano una dieta vegetariana la pressione arteriosa tendeva ad essere inferiore rispetto a chi seguiva una dieta non-vegetariana, ha indotto a valutare l'impatto di differenti regimi dietetici sui valori pressori.⁸

Sono state reclutate 459 persone di età ≥ 22 anni non in trattamento farmacologico antiipertensivo, con pressione sistolica < 160 mmHg e diastolica compresa fra 80 e 95 mmHg. Dopo un periodo di run-in di tre settimane durante il quale era stata fornita a tutti la dieta di controllo, i partecipanti sono stati randomiz-

zati a tre differenti regimi dietetici mantenuti per 8 settimane: i) dieta di controllo (dieta tipica americana con basso contenuto di potassio, magnesio e calcio, e contenuto di macronutrienti e fibre corrispondente al consumo medio americano); ii) dieta frutta-e-verdure (dieta con quantità di potassio e magnesio al 75° percentile del consumo americano e alto contenuto di fibre; dieta sostanzialmente simile a quella di controllo ma con più frutta e verdure e meno merendine e dolci); iii) dieta di combinazione (dieta ricca di frutta, verdure, latticini a basso contenuto lipidico, a basso contenuto di grassi totali e saturi e colesterolo, con quantità di potassio, magnesio e calcio pari al 75° percentile del consumo americano).

Per evitare fattori confondenti, il contenuto di sodio era di 3 g/die in ogni dieta e a tutti i partecipanti venne chiesto di non consumare più di tre bevande con caffeina e due unità alcoliche al giorno.

Le rilevazioni pressorie per evidenziare eventuali variazioni sono state effettuate durante la fase di run-in (baseline) e durante la settimana 7 e 8 della fase di intervento. L'outcome primario era la variazione della pressione diastolica a riposo; gli outcome secondari erano la variazione sia della pressione sistolica sia delle pressioni sistoliche e diastoliche ambulatorie.

Come risultato, la dieta di combinazione ha determinato rispetto alla dieta di controllo la riduzione:

- dei valori pressori sistolici/diastolici a riposo: i) $-5,5/-3,0$ mmHg in tutti i soggetti; ii) $-11,4/-5,5$ mmHg nei soggetti ipertesi ($P < 0,001$);⁸
- dei valori pressori sistolici/diastolici ambulatori: i) delle 24 ore ($-4,5/-2,7$ mmHg in tutti i soggetti; $-10,1/-5,5$ mmHg negli ipertesi, $P < 0,001$);^{8,9} ii) diurni ($-4,5/-2,7$ mmHg in tutti i soggetti; $-10,1/-5,0$ mmHg negli ipertesi, $P < 0,01$); iii) notturni ($-4,5/-2,7$ mmHg in tutti i soggetti; $-9,8/-6,2$ mmHg negli ipertesi, $P < 0,01$).⁹

Nei soggetti ipertesi la riduzione pressoria ottenuta è quasi sovrapponibile a quella raggiunta con alcuni interventi farmacologici (ACE inibitori -12 mmHg, beta bloccanti -13 mmHg, calcio antagonisti -16 mmHg).¹⁰ I dati sono interessanti se si tiene presente che la mortalità per cardiopatia ischemica e stroke raddoppia per ogni incremento di 20 mmHg di pressione sistolica e di 10 mmHg di diastolica.⁶ Gli autori stimano che se l'effetto osservato fosse ottenibile nella

Corrispondente: Angelo Bosio, Medicina Interna, Ospedale Cottolengo, Torino, Italia.
E-mail: abosio2002@yahoo.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2019
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2019; 7(7):31-40

popolazione generale si potrebbe avere una riduzione dell'incidenza di malattia coronarica di circa il 15% e di stroke di circa il 27%.⁸

La valutazione di tre differenti livelli di consumo di sodio: i) alto: 150 mmol = 3.450 g, corrispondente al consumo medio statunitense; ii) intermedio: 100 mmol = 2.3 g, livello consigliato nelle linee guida; iii) basso: 50 mmol = 1.150 g, in associazione alla dieta DASH o alla dieta di controllo ha mostrato un effetto additivo dieta/introduzione di sodio sui valori sistolicodiastolici: i) -3,0/-1,6 mmHg dieta DASH con alto introito di sodio vs dieta DASH con basso introito di sodio; ii) -8,9/-4,5 mmHg dieta DASH con basso introito di sodio vs dieta controllo con alto introito di sodio; P<0,001).¹¹

L'efficacia aumenta all'aumentare dei valori pressori basali con effetto massimo per valori basali $\geq 150/90$ mmHg (-20,8/-7,9 mmHg rispettivamente).¹⁰

La dieta DASH

La dieta DASH, che corrisponde alla dieta di combinazione dello studio originale, è un regime alimentare caratterizzato dal consumo di grandi quantità di frutta, verdura e latticini a basso contenuto di grassi, con una quantità globale di colesterolo e grassi (in particolare saturi) ridotta, ricca in fibre, potassio, magnesio e calcio (mediamente 3 volte il consumo medio della popolazione statunitense). Nella versione originale la quantità di sodio era stata mantenuta in linea con il consumo medio della popolazione statunitense (Tabella 1). Il numero di porzioni giornaliere per i vari gruppi di alimenti varia in maniera importante nei diversi tipi di dieta con maggior quantità di porzioni di frutta, verdura e cereali nella dieta DASH.

I meccanismi attraverso i quali la dieta sia in grado di ridurre i valori pressori non sono completamente chiari.

Alcuni autori hanno ipotizzato un ruolo dell'alto introito di potassio che è noto indurre natriuresi e conseguente riduzione della pressione arteriosa.¹³⁻¹⁵ In realtà i dati relativi alla natriuresi non hanno evidenziato differenze significative fra i vari regimi dietetici.^{8,11,15} per tale aspetto è stata ipotizzata un'azione natriuretica molto precoce (nei primi 4 giorni) da parte della supplementazione potassica, tale da sfuggire ai dosaggi effettuati tardivamente.¹⁵ Altri autori hanno, invece, indagato la curva pressione/natriuresi, considerata l'espressione del bilancio per il sodio glomerulo/tubulare (ultrafiltrazione glomerulare-riassorbimento tubulare). La dieta DASH aumenta la pendenza della curva pressione-natriuresi senza spostare la curva stessa lungo l'asse della pressione, come se fosse un diuretico, e tali dati suggeriscono un'azione natriuretica.¹⁴

Un piccolo studio ha valutato altri possibili aspetti dell'effetto ipotensivo della dieta DASH, rilevando:

aumento dell'escrezione urinaria di K^+ , Mg^{++} e P; riduzione del rapporto Na^+/K^+ urinario; tendenza all'aumento sia dell'Attività Reninica Plasmatica che dell'Aldosterone (che viene interpretata come conseguenza di un effetto natriuretico); nessun effetto sull'asse adrenergico; aumentata biodisponibilità del NO misurata attraverso i nitriti plasmatici dopo stress e che si traduce in effetti sul tono vascolare basale come mostra la riduzione della Pulse Wave Velocity (PWV). Proprio quest'ultimo aspetto è ritenuto interessante per la riduzione del tono vascolare di cui è espressione.¹⁵

Un'ipotesi intrigante potrebbe essere legata all'effetto determinato dal tipo di alimentazione sul microbiota intestinale. Una dieta salutare con le caratteristiche riconducibili a quelle della dieta DASH è in grado di selezionare ceppi batterici del microbioma positivi. In particolare: il consumo di proteine di origine vegetale è stato correlato alla riduzione di Bacteroides e all'incremento di Bifidobacterium e Lactobacillus, entrambi associati a effetti positivi sullo stato di salute; il consumo di acidi grassi insaturi è in genere protettivo riguardo alle alterazioni metaboliche e aumenta i batteri acidolattici salutari; il consumo di carboidrati non digeribili (fibre e amidi resistenti) è in genere associato ad un'aumentata diversità e ricchezza batterica con abbondanza di batteri produttori di butirrato. Quest'ultimo aspetto risulta particolarmente interessante, perché il butirrato (e in generale gli acidi grassi a catena corta) che viene assorbito e raggiunge il circolo sistemico sembra avere effetti modulatori sulla funzione cardiovascolare: ha effetto di vasodilatazione arteriosa, di riduzione dello stress ossidativo, di miglioramento della funzione endoteliale e di riduzione della pressione arteriosa.¹⁶

Dieta DASH e malattie dismetaboliche

Eccesso ponderale

In uno studio polacco, 131 persone con BMI >25 kg/m² e ipertensione arteriosa essenziale ben controllata (valori <140/90 mmHg) sono state randomizzate a dieta DASH e approccio motivazionale vs raccomandazioni dietetiche standard per valutare l'effetto a 3 mesi su parametri antropometrici (peso, BMI, circonferenza vita, waist-to-hip ratio-WHR) e dati metabolici (glicemia e insulinemia basale, HOMA index, leptinemia). Solo il gruppo DASH ha mostrato calo ponderale con contestuale riduzione della localizzazione viscerale dell'adipe (riduzione statisticamente significativa di peso, BMI, circonferenza vita e WHR) e dei parametri biochimici (significativo solo per glicemia, HOMA-I e leptina). Si è, inoltre, evidenziata una correlazione positiva fra la variazione di BMI e

quelle di insulina e leptina plasmatica e di HOMA-I, così come tra la variazione di WHR e quelle di insulinenemia e di HOMA-I.¹⁷ I riscontri sono sovrapponibili fra maschi e femmine, anche se altri studi mostrano un calo di peso statisticamente più significativo per i maschi senza apparente interferenza in ciò di variabili psicologiche.¹⁸

Se utilizzata nei soggetti con BMI compreso fra 25 e 40 kg/m² e pre-ipertensione o ipertensione stadio 1 (classificazione JNC-7), la dieta DASH normocalorica da sola è stata in grado dopo 4 mesi di ridurre significativamente i valori pressori sisto-diastolici (-11,2/-7,5 mmHg, P<0,001) rispetto al controllo dietetico standard. L'aggiunta di un approccio mirato al calo ponderale (dieta DASH ma con deficit calorico di 500 Kcal associata ad intervento cognitivo-comportamentale rivolto alla perdita di peso, più 30' di attività fisica aerobica 3 volte a settimana) ha prodotto una significativa riduzione del peso corporeo rispetto alla dieta DASH normocalorica (84,5 kg vs 92,9 kg, P<0,001) amplificando i risultati pressori (-16,1/-9,99 mmHg, P=0,02 e P<0,048 rispettivamente). Gli effetti pressori si sono tradotti anche in un miglioramento di vari biomarkers cardiovascolari (pulse wave velocity-PWV, dilatazione flusso-mediata-FMD, sensibilità del sistema barorecettoriale-BRS, indice di massa del ventricolo sinistro), più evidente nel gruppo DASH con gestione del peso.¹⁹

La dieta DASH sembra mostrare benefici nelle persone con sovrappeso/obesità, più evidenti quando si riesca ad ottenere un calo ponderale.

Alterazioni del metabolismo lipidico

La dieta DASH⁸ presenta caratteristiche che incontrano le raccomandazioni alimentari volte a controllare l'assetto lipidico (apporto calorico dai grassi ridotto con bassa quantità di grassi trans e saturi e colesterolo; apporto calorico da carboidrati ai limiti superiori di quello consigliato, ma buon apporto di fibre⁴) e ha determinato significativa riduzione del colesterolo totale (CT), LDL ed HDL (7,3%, 9,0%, e 7,5% rispettivamente) con effetto neutro sui trigliceridi (TG) rispetto alla dieta controllo ed alla dieta frutta-e-verdure, in assenza di variazioni del peso corporeo e dei livelli di attività fisica. Tale effetto è mantenuto in tutti i sottogruppi. L'effetto negativo sull'HDL, quantificabile in circa 4 mg/dL, già evidenziato in diete a basso introito lipidico, può fare dubitare sull'opportunità di consigliare una dieta con meno grassi e più carboidrati.²⁰

Diversi studi hanno mostrato, peraltro, effetti contrastanti sull'assetto lipidico.

Confrontando per 12 settimane dieta DASH e dieta controllo si è ottenuto: riduzione significativa di CT, LDL ed HDL, lieve incremento non significativo di TG. La presenza di valori di PCR inferiori alla me-

diana (2,37 mg/dL) si associa a riduzione significativa di CT, LDL ed HDL e ad effetto neutro su TG, mentre per valori superiori si hanno riduzioni minime e non significative di CT e LDL con, per contro, variazioni significative in termini di riduzione di HDL ed incremento di TG. Il meccanismo fisiopatologico che sottende la relazione tra concentrazione di PCR ed effetto sui lipidi, potrebbe essere legato all'interleuchina-6 che, oltre ad essere potente induttore di PCR, risulta essere, nel modello animale, inibitore dell'attività della lipoproteinelipasi adipocitaria ed induttore della secrezione epatica di trigliceridi.²¹

Dati simili sono stati evidenziati valutando l'effetto di varianti alla dieta DASH standard (dieta DASH standard; DASH con 19% di proteine ma da manzo invece che pollo, maiale e pesce; DASH con 27% di proteine da manzo, pollo, pesce, maiale e legumi e 45% di carboidrati) in confronto a una dieta americana salutare: dopo 5 settimane in tutte le versioni della dieta DASH si è registrata una riduzione significativa di CT, LDL ed HDL, mentre per i TG si è verificata una riduzione non significativa nelle diete DASH modificate e un incremento non significativo nella DASH standard. Nel gruppo dieta DASH standard la riduzione di CT e LDL era, peraltro, evidenziabile solo per valori di PCR <1 mg/dL.²²

Confrontando l'effetto di due versioni della dieta DASH (la prima con maiale magro, la seconda con pollo e pesce come apporto principale proteico), con obiettivo primario le variazioni pressorie e obiettivo secondario le variazioni della composizione corporea e di altri marcatori clinici di salute metabolica e cardiovascolare, dopo sei settimane si sono evidenziati effetti neutri sui livelli di TG e LDL e una riduzione dei livelli di CT e HDL (significativa nei soggetti in dieta DASH con maiale, non significativa in quelli in dieta DASH con pollo e pesce, senza differenze significative confrontando fra loro i risultati delle due diete).²³

In 116 soggetti con sindrome metabolica, il confronto di tre regimi alimentari mantenuti per sei mesi (dieta controllo, dieta volta a controllare il peso assumendo cibi salutari, dieta DASH con apporto calorico contenuto) ha mostrato effetti marcatamente differenti: nessuna variazione su HDL e TG per la dieta controllo, effetto neutro su HDL e riduzione significativa dei TG (-13 mg/dL nelle donne, -14 mg/dL nei maschi) per la dieta di calo ponderale, incremento significativo di HDL e riduzione significativa di TG (+7 mg/dL e -18 mg/dL per i maschi, +10 mg/dL e -14 mg/dL per le femmine, rispettivamente) per la dieta DASH.²⁴

Nel trial ENCORE 144 adulti sani con sovrappeso ed ipertensione sono stati randomizzati a: i) dieta DASH; ii) dieta DASH + esercizio fisico aerobico e restrizione calorica di circa 500 Cal/die (DASH-WM); iii) dieta standard.

Dopo 4 mesi nel gruppo DASH-WM si sono regi-

strati valori significativamente inferiori di CT e TG rispetto agli altri due gruppi e di LDL rispetto al gruppo dieta standard ma non al gruppo DASH. I soggetti del gruppo DASH hanno mostrato livelli inferiori di HDL rispetto al gruppo dieta standard, ma non differenze nei livelli degli altri lipidi.²⁵

In 31 pazienti con diabete tipo 2 randomizzati a dieta standard per diabete o a dieta DASH, dopo 8 settimane i soggetti che hanno seguito la dieta DASH hanno mostrato valori significativamente inferiori sia di LDL ($-7,7\% \pm 3,3\%$) sia di HDL ($-7,6\% \pm 1,7\%$).²⁶

Una recente metanalisi che ha valutato l'effetto della dieta DASH sui fattori di rischio cardiovascolare (20 studi complessivi, di cui 15 con valutazione di HDL e TG, 13 di CT e LDL) ha messo in evidenza un effetto neutro su TG e HDL e una riduzione significativa di CT e LDL quantificabile rispettivamente in 0,20 mmol/L (7,7 mg/dL) e 0,10 mmol/L (3,9 mg/dL).²⁷

Gli studi mostrano come la dieta DASH abbia complessivamente un effetto di riduzione sia di CT e LDL (quindi positivo dal punto di vista del rischio cardiovascolare) sia di HDL (quindi negativo), mentre l'effetto è sostanzialmente neutro sui TG. Tale effetto è stato categorizzato con forza di evidenza alta nelle linee guida delle Società Cardiologiche americane relative alla gestione dello stile di vita per ridurre il rischio cardiovascolare.²⁸

Alterazioni del metabolismo glicidico

Il possibile impatto della dieta DASH sul metabolismo glicidico appare di difficile valutazione perché se da un lato raccomanda un elevato consumo di fibre e una ridotta quantità di zuccheri raffinati, dall'altro è caratterizzata da un elevato apporto carboidratico complessivo (circa il 55% dell'apporto calorico complessivo).²⁹

Lo studio PREMIER

In una popolazione di 52 partecipanti a uno studio ancillare del PREMIER (che ha reclutato 810 soggetti da normotesi a ipertesi di grado 1, randomizzati a tre approcci differenti: gruppo A solo consigli; gruppo B intervento mirato con calo ponderale, ridotto apporto di sodio, aumentata attività fisica e moderato consumo di alcol; gruppo C come il gruppo B + dieta DASH), mirato alla valutazione dell'insulinossibilità, solo nel gruppo con dieta DASH si è evidenziato un miglioramento significativo della sensibilità insulinica (da 1,96 a 2,95, $P=0,047$) senza, peraltro, modificazioni significative dei livelli basali di glicemia ed insulinemia.³⁰

Nei soggetti con sindrome metabolica, solo la dieta DASH con apporto calorico contenuto ha prodotto la riduzione significativa della glicemia a digiuno (-8 mg/dL nelle donne, -15 mg/dL nei maschi, $P<0,001$),

di entità significativamente maggiore rispetto alla dieta volta a controllare il peso assumendo cibi salutari ($P<0,05$).²⁴

Lo studio IRAS

Lo studio IRAS (*the Insulin Resistance Atherosclerosis Study*) ha valutato l'effetto della dieta DASH sull'incidenza di diabete mellito tipo 2: in 862 soggetti seguiti per un anno, l'aderenza più elevata a corretto regime dietetico secondo le indicazioni DASH ha mostrato un trend di inferiore incidenza di diabete nella popolazione totale dello studio, che risulta statisticamente significativa solo per la popolazione bianca.³¹

Lo studio ENCORE

Nello studio ENCORE la dieta DASH ha mostrato effetto positivo sul metabolismo glicidico non da sola ma se associata a calo di peso e attività fisica (gruppo DASH-WM). I soggetti del gruppo DASH-WM hanno, infatti, mostrato: valori glicidici all'OGTT e livelli di insulinemia a digiuno significativamente inferiori e sensibilità insulinica significativamente superiore se comparati al gruppo DASH e al gruppo dieta standard; livelli di glicemia a digiuno significativamente inferiori se confrontati al gruppo dieta standard. I gruppi DASH e dieta standard non hanno mostrato nessuna differenza in tutte le valutazioni del metabolismo glicidico e della sensibilità insulinica.²⁵

Altri studi

Tale riscontro è stato confermato da una successiva review che ha evidenziato come la dieta DASH da sola non sia in grado di migliorare la sensibilità all'insulina, ma che risulti efficace in tal senso solo come parte di più ampio programma di intervento sullo stile di vita che preveda anche il calo ponderale e attività fisica.³²

In 62 diabetici randomizzati a dieta DASH o dieta standard, dopo 8 settimane si è registrata nel gruppo DASH una diminuzione significativa sia per i valori di glicemia basale ($-29,4 \pm 6,3$ mg/dL, $P=0,04$) che di HbA1c ($-1,7 \pm 0,1\%$, $P=0,04$), significativamente maggiore rispetto al gruppo controllo.³³

In 36 soggetti seguiti per 5 settimane, la dieta DASH non ha dimostrato efficacia nel modificare i livelli plasmatici di glucosio ed insulina, rispetto a 2 varianti della dieta DASH (una con apporto proteico fornito dalla carne di manzo e una con maggiore apporto proteico e minore apporto glicidico) e rispetto a una dieta americana salutare.²²

Evidenze analoghe ha mostrato in 19 soggetti la somministrazione per sei settimane di due varianti della dieta DASH (una tradizionale con pollo e pesce, la seconda con maiale magro come apporto principale proteico).²³

Una metanalisi che preso in esame 20 studi relativi

all'effetto della dieta DASH sul metabolismo glicidico (9 mirati alla glicemia basale, 7 all'insulina basale, 4 alla sensibilità insulinica misurata con l'HOMA-IR) ha evidenziato la capacità di ridurre significativamente i livelli di insulina basale, in maniera indipendente dal calo ponderale (differenza media -0.15 ; 95% CI $-0.22, -0.08$; $P < 0.001$), ma non di glicemia basale (differenza media -0.26 ; 95% CI $-0.56, 0.05$; $P = 0.1$) e di HOMA-IR (differenza media -0.26 ; 95% CI $-0.56, 0.05$; $P = 0.1$).³⁴

Una più recente metanalisi che preso in esame l'effetto della dieta DASH su vari fattori di rischio cardiovascolare (20 articoli, di cui 10 mirati all'efficacia sulla glicemia) non ha mostrato significative variazioni dei livelli glicemici (-0.19 mmol/L = 3.5 mg/dL, 95% CI $-0.39, -0.17$, $P = 0.07$).²⁷

Dai vari studi emerge complessivamente un effetto non univoco sui vari aspetti del metabolismo glicidico.

Dieta DASH e malattie cardiovascolari

In considerazione degli effetti positivi ottenuti con la dieta DASH su alcuni fattori di rischio cardiovascolare (riduzione di CT e LDL, riduzione dei valori pressori sisto-diastolici) sarebbe ragionevole aspettarsi un effetto positivo anche in termini di riduzione sia del rischio stesso, sia degli eventi cardiovascolari.³⁵ Nello studio originale la dieta DASH ha ridotto il rischio stimato a 10 anni di coronaropatia (secondo lo score Framingham) del 18% rispetto alla dieta controllo e del 11% rispetto a quella frutta-e-verdure.³⁶ Gli stessi autori dello studio DASH avevano stimato che se l'effetto pressorio osservato fosse ottenibile nella popolazione generale si potrebbe avere una riduzione dell'incidenza di malattia coronarica di circa il 15% e di stroke di circa il 27%.⁸

Di grande impatto sono i numeri che vengono forniti da modelli che valutano il potenziale impatto sulla popolazione da parte di strategie rivolte alla riduzione dei valori pressori. Utilizzando l'equazione di rischio Framingham e la distribuzione della pressione arteriosa della popolazione del *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III), è stato stimato che, applicando alla popolazione totale la riduzione della pressione sistolica di 5,5 mmHg ottenuta con la dieta DASH, si potrebbe ottenere in 10 anni la riduzione di 668.426 eventi coronarici (60.230 negli afro-americani e 608.196 nei bianchi).³⁷

Anche riguardo allo sviluppo di scompenso cardiaco è stato ipotizzato un possibile effetto protettivo. Nel MESA Study, infatti, in 4506 soggetti appartenenti a 4 diverse etnie una maggior concordanza alle raccomandazioni della dieta DASH si associa ad una miglior funzione del ventricolo sinistro (l'incremento di 1 unità nello score che rappresenta la concordanza al pattern dietetico DASH si associa ad un incremento

significativo di 0,26 mL del volume telediastolico e di 0,10 mL/m² dello stroke volume e ad un incremento di 0,04% della frazione di eiezione, al limite della significatività).³⁸

In uno studio osservazionale prospettico è stato valutato se il grado di concordanza alla dieta DASH (misurato con punteggio determinato sulla base del numero di portate consumate rispetto all'ottimale consigliato nella dieta: maggiore il punteggio, maggiore la concordanza) fosse associato a una ridotta incidenza di ipertensione (auto-riferita) e di mortalità per coronaropatia, stroke o globale per malattia cardiovascolare. 20.993 donne, di età compresa fra 55 e 69 all'inizio dello studio, sono state seguite dal 1986 al 2002 e suddivise in 5 quintili di grado crescente di concordanza: dopo aggiustamento per età e introito calorico è stata evidenziata correlazione inversa tra grado di concordanza alla dieta ed incidenza di ipertensione ($P = 0.02$), di mortalità per coronaropatia ($P = 0.01$) e di mortalità cardiovascolare globale ($P = 0.01$). Tuttavia, dopo ulteriore aggiustamento per altri fattori di rischio, la significatività della correlazione veniva persa per tutti gli endpoints.³⁵

34.827 donne inizialmente sane del Women's Health Study, che avevano completato all'arruolamento un questionario basato sulla frequenza di consumo di 133 alimenti mirato a determinare un punteggio di aderenza alla dieta DASH, sono state raggruppate in quintili in base al punteggio ottenuto e seguite per un periodo medio di 14,6 anni, valutando la relazione fra l'aderenza alla dieta e rischio di malattia cardiovascolare e di tromboosi venosa profonda. L'analisi iniziale ha mostrato significativa riduzione lineare del rischio incidenza di malattia cardiovascolare e di coronaropatia passando dal quintile a score più basso a quello a score più alto (P trend < 0.001 per entrambi), mantenuta, anche se attenuata, dopo ulteriore aggiustamento per i fattori di rischio CV standard per la malattia cardiovascolare ($P = 0.04$), ma non per la malattia coronarica ($P = 0.09$).³⁹

In una popolazione selezionata costituita da donne in post menopausa arruolate nel *Women's Health Initiative Study* (68.132 nel braccio trial clinico e 93.676 nel braccio osservazionale) è stata valutata la relazione fra pattern dietetico e morte per scompenso cardiaco, dopo suddivisione in quartili in base al punteggio di aderenza alla dieta DASH (1° quartile con score inferiore). Nell'arco di una mediana di 4,6 anni di follow-up, la mortalità è risultata 1 (riferimento) nel 1° quartile, 1,04 (95% CI 0,89, 1,21) nel 2°, 0,83 (95% CI 0,70, 0,98) nel 3°, 0,84 (95% CI 0,70, 1,00) nel 4° (p -trend = 0,01), mostrando un'associazione modesta ma significativa tra alto punteggio di aderenza alla dieta e bassa mortalità.⁴⁰

Nell'ambito dello stesso studio, una coorte prospettica di 93.122 donne è stata seguita per un follow-

up medio di 10,5 anni valutando la relazione fra pattern dietetico e morte cardiaca improvvisa (SCD: morte avvenuta entro 1 ora dall'insorgenza dei sintomi). Relativamente alla dieta DASH, le donne che avevano un punteggio maggiore di aderenza alla dieta (4° e 5° quintile) presentavano un rischio di SCD inferiore del 35% e del 52% rispetto al quintile con score più basso, ma l'aggiustamento per fattori potenzialmente confondenti determinava la perdita di significatività per il dato. Nessuna delle donne, peraltro, raggiungeva tutti gli obiettivi della dieta DASH, per cui non è stato possibile quantificare l'effetto sulla SCD di una completa aderenza.⁴¹

Per valutare l'effetto di un regime dietetico stile DASH sulle malattie cardiovascolari fatali o non fatali globalmente o singolarmente su coronaropatia, stroke e scompenso cardiaco, in una metanalisi sono stati selezionati sei studi di coorte che comprendessero soggetti non affetti da patologie che potessero modificare l'aspettativa di vita (come diabete mellito, sindrome metabolica, obesità o ipertensione arteriosa). L'approccio dietetico può ridurre in maniera significativa il rischio di malattia cardiovascolare (-20%), di malattia coronarica (-21%), di stroke (-19%) e di scompenso cardiaco (-29%), pur essendo necessaria una certa cautela riguardo a coronaropatia e stroke per la sensibilità di un singolo studio.⁴²

Una successiva metanalisi, mirata alla valutazione dell'associazione fra qualità del regime dietetico e vari effetti sulla salute, ha selezionato 68 studi di coorte (di cui 13 relativi alla mortalità per tutte le cause e 28 relativi alle malattie cardiovascolari) per un totale di 1.670.179 partecipanti. L'adozione di un regime dietetico di alta qualità è risultato associato ad una significativa riduzione del rischio di mortalità per tutte le cause (per tutte le diete: RR 0,78, 95% CI 0,77, 0,80; per la dieta DASH: RR 0,80, 95% CI 0,79, 0,82), di malattia cardiovascolare (incidenza o mortalità) (per tutte le diete: RR 0,78, 95% CI 0,76, 0,80; per la dieta DASH: RR 0,80, 95% CI 0,77, 0,84), di diabete mellito tipo 2 (per tutte le diete: RR 0,82, 95% CI 0,78, 0,85; per la dieta DASH: RR 0,80, 95% CI 0,74, 0,86).⁴³

In 23.655 soggetti partecipanti allo studio EPIC-Norfolk è stata valutata la relazione fra concordanza con la dieta DASH e eventi cardiovascolari, confrontando il quintile con maggiore e quello con minore concordanza. I dati hanno mostrato una significativa riduzione degli eventi nel quintile con maggior concordanza (incidenza di coronaropatia -13%, incidenza di stroke -21%, incidenza di malattia cardiovascolare -15%, mortalità cardiovascolare -25%, mortalità per patologia non cardiovascolare -14%, mortalità totale -17%), mantenuta anche dopo ulteriore aggiustamento per livelli di colesterolo totale e di pressione arteriosa (ridotta significativamente: incidenza di stroke -20%, incidenza di malattia cardiovascolare -12%, mortalità cardiovasco-

lare -28%, mortalità totale -13%; ridotta ma non significativamente: incidenza di coronaropatia -13%, mortalità per patologia non cardiovascolare -14%).⁴⁴

Un'analisi analoga è stata effettuata valutando in 153.802 partecipanti del Million Veteran Program senza storia di cardiopatia ischemica l'effetto della dieta DASH sul rischio di sviluppare coronaropatia (endpoint primario infarto miocardico non fatale, endpoint secondario infarto miocardico non fatale più morte coronarica, angioplastica coronarica e rivascolarizzazione coronarica). I partecipanti sono stati suddivisi in 5 quintili secondo un punteggio che quantifica il numero di porzioni di alimenti consigliati nella dieta DASH (maggiore il punteggio, maggiore l'aderenza ai consigli DASH) e seguiti per un follow-up di 2,8 anni, evidenziando una correlazione inversa statisticamente significativa fra DASH score e incidenza di malattia coronarica con progressiva riduzione di entrambi gli endpoint al passaggio tra i vari quintili (P linear trend <0,0001). Fra il quintile a score maggiore e quello a score minore si osserva una riduzione del rischio pari al 20% per l'endpoint primario e del 19% per quello secondario considerando i dati crudi, mantenuta anche dopo correzione per multipli fattori confondenti.⁴⁵

La dieta DASH mostra risultati incoraggianti nella prevenzione cardiovascolare, supportati da un razionale robusto riguardo ai suoi effetti cardioprotettivi. I dati disponibili, peraltro, derivano prevalentemente da studi osservazionali e andrebbero confermati attraverso un numero maggiore di studi clinici randomizzati mirati a correlare la promozione degli interventi dietetici e gli eventi cardiovascolari fatali/non fatali.⁴⁶

Considerazioni conclusive

A più di 20 anni dal primo studio DASH che ha mostrato come una dieta che incentivasse il consumo di cibi ricchi in proteine, fibre, potassio, magnesio e calcio e con quantità ridotte di grassi in particolare saturi e di carboidrati a rapido assorbimento fosse in grado di produrre in un tempo relativamente breve una significativa riduzione dei valori pressori, la dieta DASH continua ad essere studiata ed a mostrare effetti positivi non solo sulla pressione arteriosa ma anche su altre problematiche metaboliche e sulla riduzione di eventi cardiovascolari. Pur essendo, alla luce di tali riscontri, raccomandata insieme ad altri regimi dietetici con caratteristiche simili (dieta Mediterranea) come prevenzione e come supporto alla terapia in molte patologie cardiovascolari e dismetaboliche, i dati di aderenza alla dieta nella popolazione statunitense sono sconfortanti e stabilmente bassi nel tempo.⁴⁷

Utilizzando i dati relativi agli ipertesi nel *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) 2007-2012 per valutare l'aderenza alla dieta DASH attraverso un punteggio che quantifica il raggiungi-

mento dell'obiettivo per ciascun nutriente preso in esame dallo score (sodio, colesterolo, grassi saturi, grassi totali, proteine, calcio, magnesio, potassio e fibre), con l'attribuzione di 1 punto per obiettivo raggiunto, 0,5 punti se raggiunto in parte, 0 punti se non raggiunto, è stato ottenuto un punteggio medio di solo 2,64 sul massimo possibile di 9,0.⁴⁸

Anche se nella precedente analisi sono risultate avere elevati consumi di sodio, colesterolo, grassi saturi, grassi totali (ma, peraltro, anche di proteine, calcio, magnesio, potassio e fibre) le persone con reddito più elevato (≥ 45.000 \$),⁴⁸ l'alto costo di frutta e verdura e la contemporanea elevata disponibilità e il basso costo di cibi processati ad elevata densità calorica ma poveri di nutrienti rende questi ultimi più facilmente accessibili alle persone a basso reddito.⁴⁷ Il dato è preoccupante se si considera che, secondo i dati del *Continuous National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) 2005-2012, la *Food insecurity* (definita come possibilità incerta di procurarsi in modi socialmente accettabili alimenti nutrienti e, quindi, associata ad un regime alimentare di scarsa qualità, in particolare povero di prodotti freschi e di cereali integrali) ha raggiunto livelli impensabili, raddoppiando nel periodo dello studio ed interessando in modo particolare le persone affette da patologie cardiometaboliche che più potrebbero giovare di un adeguato regime alimentare.⁴⁹

Analogo riscontro è stato evidenziato in una popolazione diversa (donne iraniane): la presenza di *food insecurity* è negativamente correlata al livello di aderenza alla dieta DASH ($P=0,017$).⁵⁰

La scarsa aderenza alla dieta può essere, quindi, responsabile di ricadute sulla salute pubblica potenzialmente importanti in termini non solo di costi monetari ma anche di qualità ed aspettativa di vita, tanto che le stesse società scientifiche riconoscono come la sfida maggiore nella prevenzione con la dieta sia lo sviluppo di strategie più efficaci per indurre la popolazione a modificare adeguatamente il proprio regime alimentare e, successivamente, a mantenere la dieta salutare e un peso normale.⁵¹

Bibliografia

1. AMD; SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito; 2018. Available from: <http://aemmedi.it/wp-content/uploads/2009/06/AMD-Standard-unico1.pdf>
2. AMD. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes - 2018. *Diabetes Care* 2018;41:S38-50.
3. AMD. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;41:S51-4.
4. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999-3058.
5. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;00:1-98.
6. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
7. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASP/CNMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2199-269.
8. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997;336:1117-24.
9. Moore TJ, Vollmer WM, Appel LJ, et al. Effect of dietary patterns on ambulatory blood pressure: results from the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Trial. DASH Collaborative Research Group. *Hypertension* 1999;34:472-7.
10. Juraschek SP, Miller ER 3rd, Weaver CM, Appel LJ. Effects of Sodium Reduction and the DASH Diet in Relation to Baseline Blood Pressure. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2841-8.
11. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al.; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001;344:3-10.
12. Karanja NM, Obarzanek E, Lin PH, et al. Descriptive characteristics of the dietary patterns used in the Dietary Approaches to Stop Hypertension Trial. DASH Collaborative Research Group. *J Am Diet Assoc* 1999;99:S19-27.
13. Sacks FM, Appel LJ, Moore TJ, et al. A Dietary Approach to Prevent Hypertension: a review of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Study. *Clin Cardiol* 1999;22:III6-10.
14. Akita S, Sacks FM, Svetkey LP, et al.; DASH-Sodium Trial Collaborative Research Group. Effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet on the pressure-natriuresis relationship. *Hypertension* 2003;42:8-13.
15. Lin PH, Allen JD, Li YJ, et al. Blood pressure-lowering mechanisms of the DASH dietary pattern. *J Nutr Metab* 2012;2012:472396.
16. Battson ML, Lee DM, Weir TL, Gentile CL. The gut microbiota as a novel regulator of cardiovascular function and disease. *J Nutr Biochem* 2018;56:1-15.
17. Kucharska A, Gajewska D, Kiedrowski M, e coll. The impact of individualised nutritional therapy according to DASH diet on blood pressure, body mass, and selected biochemical parameters in overweight/obese patients with primary arterial hypertension: a prospective randomised study. *Kardiol Pol* 2018;76:158-65.
18. Kucharska A, Jaworski M, Panczyk M, et al. The Effectiveness of Dietary Approaches to Stop Hypertension Diet intervention in persons with arterial hypertension

- and obesity: a key role of the patients' personality profile. *Ann Nutr Metab* 2018;72:104-11.
19. Blumenthal JA, Babyak MA, Hinderliter A, et al. Effects of the DASH diet alone and in combination with exercise and weight loss on blood pressure and cardiovascular biomarkers in men and women with high blood pressure: the ENCORE study. *Arch Intern Med* 2010;170:126-35.
 20. Obarzanek E, Sacks FM, Vollmer WM, et al.; DASH Research Group. Effects on blood lipids of a blood pressure-lowering diet: the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Trial. *Am J Clin Nutr* 2001;74:80-9.
 21. Erlinger TP, Miller ER 3rd, Charleston J, Appel LJ. Inflammation modifies the effects of a reduced-fat low-cholesterol diet on lipids: results from the DASH-sodium trial. *Circulation* 2003;108:150-4.
 22. Roussel MA, Hill AM, Gaugler TL, et al. Beef in an Optimal Lean Diet study: effects on lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. *Am J Clin Nutr* 2012;95:9-16.
 23. Sayer RD, Wright AJ, Chen N, Campbell WW. Dietary Approaches to Stop Hypertension diet retains effectiveness to reduce blood pressure when lean pork is substituted for chicken and fish as the predominant source of protein. *Am J Clin Nutr* 2015;102:302-8.
 24. Azadbakht L, Mirmiran P, Esmailzadeh A, et al. Beneficial effects of a Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2005;28:2823-31.
 25. Blumenthal JA, Babyak MA, Sherwood A, et al. Effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension diet alone and in combination with exercise and caloric restriction on insulin sensitivity and lipids. *Hypertension* 2010;55:1199-205.
 26. Azadbakht L, Surkan PJ, Esmailzadeh A, Willett WC. The Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan affects C-Reactive Protein, coagulation abnormalities, and hepatic function tests among Type 2 diabetic patients. *J Nutr* 2011;141:1083-8.
 27. Siervo M, Lara J, Chowdhury S, et al. Effects of the Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) diet on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr* 2015;113:1-15.
 28. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2960-84.
 29. Campbell AP. DASH Eating Plan: An Eating Pattern for Diabetes Management. *Diabetes Spectr* 2017;30:76-81.
 30. Ard JD, Grambow SC, Liu D, et al.; PREMIER study. The effect of the PREMIER interventions on insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2004;27:340-7.
 31. Liese AD, Nichols M, Sun X, et al. Adherence to DASH diet is inversely associated with incidence of type 2 diabetes: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 2009;32:1434-6.
 32. Hinderliter AL, Babyak MA, Sherwood A, Blumenthal JA. The DASH Diet and insulin sensitivity. *Curr Hypertens Rep* 2011;13:67-73.
 33. Azadbakht L, Fard NR, Karimi M, et al.. Effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) eating plan on cardiovascular risks among type 2 diabetic patients: a randomized crossover clinical trial. *Diabetes Care* 2011;34:55-7.
 34. Shirani F, Salehi-Abargouei A, Azadbakht L. Effects of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet on some risk for developing type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis on controlled clinical trials. *Nutrition* 2013;29:939-47.
 35. Folsom AR, Parker ED, Harnack LJ. Degree of concordance with DASH Diet guidelines and incidence of hypertension and fatal cardiovascular disease. *Am J Hypertens* 2007;20:225-32.
 36. Chen ST, Maruthur NM, Appel LJ. The effect of dietary patterns on estimated coronary heart disease risk: results from the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:48-9.
 37. Erlinger TP, Vollmer WM, Svetkey LP, Appel LJ. The potential impact of nonpharmacologic population-wide blood pressure reduction on coronary heart disease events: pronounced benefits in African-Americans and hypertensives. *Prev Med* 2003;37:327-33.
 38. Nguyen HT, Bertoni AG, Nettleton JA, et al. DASH eating pattern is associated with favorable left ventricular function in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Coll Nutr* 2012;31:401-7.
 39. Fitzgerald KC, Chiuve SE, Buring JE, et al. Comparison of associations of adherence to a DASH-style diet with risks of cardiovascular disease and venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2012;10:189-98.
 40. Levitan EB, Lewis CE, Tinker LF, et al. Mediterranean and DASH diet scores and mortality in women with heart failure: The Women's Health Initiative. *Circ Heart Fail* 2013;6:1116-23.
 41. Bertoia ML, Triche EW, Michaud DS, et al. Mediterranean and Dietary Approaches to Stop Hypertension dietary patterns and risk of sudden cardiac death in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2014;99:344-51.
 42. Salehi-Abargouei A, Maghsoudi Z, Shirani F, Azadbakht L. Effects of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-style diet on fatal or nonfatal cardiovascular diseases-- incidence: A systematic review and meta-analysis on observational prospective studies. *Nutrition* 2013;29:611-8.
 43. Schwingshackl L, Bogensberger B, Hoffmann G. Diet Quality as Assessed by the Healthy Eating Index, Alternate Healthy Eating Index, Dietary Approaches to Stop Hypertension Score, and Health Outcomes: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Acad Nutr Diet* 2018;118:74-100.
 44. Jones NRV, Forouhi NG, Khaw KT, et al. Accordance to the Dietary Approaches to Stop Hypertension diet pattern and cardiovascular disease in a British, population-based cohort. *Eur J Epidemiol* 2018;33:235-44.
 45. Djoussé L, Ho YL, Nguyen XT, et al. DASH Score and subsequent risk of coronary artery disease: the findings from Million Veteran Program. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008089.
 46. Tsioufis C. The Mediterranean and the DASH dietary patterns: insights into their role in cardiovascular disease prevention. *Hellenic J Cardiol* 2018;59:134-5.
 47. Steinberg D, Bennett GG, Svetkey L. The DASH Diet, 20 years later. *JAMA* 2017;317:1529-30.

48. Kim H, Andrade FC. Diagnostic status of hypertension on the adherence to the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *Prev Med Rep* 2016;4: 525-31.
49. Berkowitz SA, Berkowitz TSZ, Meigs JB, Wexler DJ. Trends in food insecurity for adults with cardiometabolic disease in the United States: 2005-2012. *PLoS One* 2017;12:e0179172.
50. Tabibian S, Daneshzad E, Bellissimo N, et al. Association between adherence to the Dietary Approaches to Stop Hypertension diet with food security and weight status in adult women. *Nutr Diet* 2018 [Epub ahead of print].
51. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315-81.

Non-commercial use only

Non-commercial use only

I falsi miti: quello che il medico deve dire al suo paziente per evitare i preconcetti ai fini di una buona educazione alimentare

Michela Malta

Centro Disturbi dell'Alimentazione e dell'Adolescenza, Ospedale Santa Corona, Pietra Ligure (SV), Italia

Introduzione

L'alimentazione è un'arma di prevenzione straordinariamente potente e uno strumento fondamentale per affrontare al meglio gli impegni quotidiani.

L'importanza e lo stretto legame del binomio *alimentazione e buona salute* è sottolineata dall'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) che considera diritti fondamentali per l'essere umano nutrizione adeguata e salute. L'alimentazione è uno dei fattori che maggiormente incidono sullo sviluppo, sul rendimento e sulla produttività delle persone, sulla qualità della vita e sulle condizioni psicofisiche con cui si affronta l'invecchiamento. Inoltre, seguire un regime alimentare bilanciato e uno stile di vita corretto rappresentano un validissimo strumento di prevenzione di numerose malattie e di cura per altre.

Spesso i medici si trovano in difficoltà rispetto alle domande presentate dai pazienti che riguardano le cosiddette *diete di moda*. Questi regimi si basano, verosimilmente tutti, su una drastica riduzione dei carboidrati e delle calorie rispetto ad un notevole aumento delle quota proteica, in modo da indurre uno stato di chetosi (cioè il sangue si riempie di sostanze di rifiuto delle proteine chiamate corpi chetonici), il quale si manifesta con una perdita temporanea dell'appetito e al conseguente calo di peso a breve termine.¹

Le diete di moda richiedono spesso l'acquisto di libri, alimenti, pasti sostitutivi sotto forma di barrette o integratori costosi. I vantaggi a breve termine, si accompagnano spesso a problemi che durano nel tempo,

oltre al fatto, che non permettono di comprendere come alimentarsi in modo corretto. In genere, le persone che seguono questo tipo di consigli alimentari, peggiorano il loro rapporto con il cibo e con sé stesse, perché vengono inevitabilmente abbandonate portando a frustrazione e senso di fallimento² (Figura 1).

Dopo l'interruzione di questo tipo di diete segue, quasi sempre, un rapido recupero dei chili persi, a volte oltre il peso di partenza.³ Il nostro organismo è programmato per resistere ai periodi di carestia, perciò reagisce ad una forte riduzione delle calorie introdotte con un rallentamento del metabolismo, regolato da un insieme complesso e sofisticato di ormoni che lo regolano, ed una relativa perdita della massa muscolare.

Le ripercussioni possono essere sia fisiche che psicologiche: irritabilità, stanchezza, difficoltà di concentrazione, disturbi del sonno che spesso portano a perdita di controllo verso il cibo e *voglia di cibo dolce*.

In breve tempo la perdita di peso (relativa soprattutto a perdita di tessuto muscolare e liquidi) si arresta, danneggiando in grado più o meno grave la propria autostima per il persistente senso di fallimento.⁴ Con la ripresa di un regime alimentare adeguato sarà necessario molto tempo affinché si possa ripristinare il metabolismo al suo consumo ottimale, tempo durante il quale si accumula nuovamente peso, in gran parte dei casi più di quanto si fosse riusciti a perdere.

Il peso corporeo, a differenza di quanto si possa immaginare, può essere definito più che con misura in chilogrammi, con il valore dell'indice di massa corporea (IMC o BMI in inglese, *body mass index*) che si calcola dividendo il peso (in kg) per la statura (in metri) elevata al quadrato. Nell'adulto, con questo parametro si classificano la magrezza, il sovrappeso e l'obesità (Tabella 1).

L'indice di massa corporea è un parametro molto utile nella valutazione dello stato nutrizionale di un individuo seppur mantenendo i limiti che riguardano la composizione corporea.⁵

Quest'ultima è valutabile attraverso la bioimpedenziometria, la più innovativa tra le tecniche *non invasive* di valutazione della composizione corporea e di distribuzione dei fluidi corporei. È un esame di tipo bioelettrico, rapido e non invasivo, che utilizza un'ap-

Corrispondente: Michela Malta, Centro Disturbi dell'Alimentazione e dell'Adolescenza, Ospedale Santa Corona, Pietra Ligure (SV), Italia.
E-mail: m.malta@asl2.liguria.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2019

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2019; 7(7):41-48

parecchiatura elettronica e un sofisticato software.⁶

Ad oggi, purtroppo non esiste una dieta miracolosa, capace di prevenire tutte le malattie e soprattutto, non è possibile creare un regime alimentare, che possa adattarsi alle esigenze di tutti gli individui.

Il fabbisogno di energia varia nel corso della vita ed è diverso tra uomini e donne, dipende: i) dall'attività fisica (persone che svolgono lavori *fisici* hanno un fabbisogno maggiore rispetto a quanti svolgono lavori da ufficio); ii) dallo stile di vita (chi pratica regolarmente attività fisica necessita di maggior energia rispetto a quanti conducono una vita sedentaria); iii) dalle caratteristiche individuali (la statura, la corporatura ecc.); iv) dall'età.

In alcune fasi della vita è fondamentale seguire alcune indicazioni specifiche, per soddisfare i fabbisogni nutrizionali della donna, ad esempio, durante la gravidanza e l'allattamento, pur rispettando quelli del bambino. Durante la gestazione, è importante aumentare la quota proteica, non eccedere con gli zuccheri, evitare alcool e prodotti animali crudi o poco cotti e assumere quantità sufficienti di ferro, calcio e folati.⁷

Gli sportivi, dovrebbero garantire all'organismo il carburante necessario per affrontare l'allenamento senza appesantirsi per non penalizzare la propria performance sportiva: i) preferendo i carboidrati complessi come pasta, pane, riso (tutti preferibilmente integrali); ii) le proteine sono fondamentali per mantenere e riformare la massa muscolare che viene rimaneggiata durante l'attività fisica; iii) reintegrando la quota idrica, dopo l'attività fisica, al fine di ripristinare i sali minerali persi durante l'esercizio fisico.⁸

Certamente viviamo in un'epoca in cui anche il mondo maschile e non solo più quello femminile è bombardato dalla richiesta di adeguarsi ad un'immagine, caratterizzata da un ideale irraggiungibile e in cui i valori personali si misurano sulla base di una muscolatura prestante e di un modello scattante. L'accostarsi quindi di fattori socioculturali a contributi della storia personale e familiare e a fattori neurobiologici possono determinare l'insorgenza di un disturbo del comportamento alimentare.⁹

I disturbi del comportamento alimentare (anoressia, bulimia e disturbo dell'alimentazione incontrollata) costituiscono oggi una vera e propria epidemia sociale, interpretando un disagio diffuso nella modernità che si declina ormai in forme ogni volta diverse.¹⁰

Mangiare è uno dei bisogni primari di tutti gli esseri viventi, ma per un uomo e una donna adulti il cibo rappresenta molto più che uno strumento per soddisfare un bisogno fisiologico dell'organismo e sono molte le implicazioni psicologiche che si nascondono dietro a ogni pasto. Innanzitutto il cibo è un momento sociale molto importante per gli esseri umani, che amano mangiare in compagnia a differenza di molti

altri animali che invece mangiano da soli per proteggere il loro cibo dai predatori.¹¹

A tavola si rafforzano i rapporti di amicizia, si festeggiano i lieti eventi, ci si dichiara al proprio innamorato e si concludono spesso affari.

Ma a volte il cibo diventa anche una valvola di sfogo e un appiglio al quale aggrapparsi per combattere lo stress o la depressione. Succede allora che si mangi troppo o troppo poco, privilegiando alimenti grassi o dolci, spesso molto calorici, che soddisfano, anche dal punto di vista chimico, quel bisogno che spesso viene descritto dai pazienti come un *riempire un vuoto*. Altre volte, invece, si tende a mangiare in modo irregolare, frettoloso, restringendo i pasti o addirittura digiunando, che a lungo andare, determinerebbe una condizione dannosa per la salute individuale, contrastando con il mantenimento di un peso corporeo adeguato.

I disturbi dell'alimentazione sono un problema diffuso nel nostro Paese, ma la loro conoscenza è ancora scarsa. La conseguenza negativa è che la maggioranza delle persone, anche quelle che soffrono di questi disturbi, conosce poco questo problema. Le informazioni imprecise portano le persone affette da disturbi



Figura 1. Weight cycling syndrome.

Tabella 1 Classificazione del peso corporeo nell'adulto sulla base dell'indice di massa corporea.

Classificazione	Indice di Massa Corporea
Obesità III classe	>40,00
Obesità II classe	35,00-39,9
Obesità I classe	30-34,9
Sovrappeso	25-29,9
Normopeso	18,5-24,9
Sottopeso Lieve	<18,5

dell'alimentazione ad avere idee sbagliate sulle cause del loro problema, a intraprendere trattamenti non adeguati e, in alcuni casi, a scatenare o aggravare il loro disturbo. Meglio allora, in caso di tristezza o stress eccessivo, provare a puntare l'attenzione su qualcosa di diverso dal cibo e, nel caso ci si accorga che il cibo è diventato un rifugio psicologico, chiedere consiglio a un medico o a uno psicologo.¹²

La dieta mediterranea

Il 16 Novembre 2010, l'UNESCO ha iscritto la Dieta mediterranea nella Lista del Patrimonio Culturale Immateriale dell'Umanità, su proposta di Italia, Spagna, Grecia e Marocco. Mangiare insieme è la base dell'identità culturale e della continuità delle comunità nel bacino Mediterraneo.

Dal sito dell'UNESCO si legge: *Il termine dieta si riferisce all'etimo greco 'stile di vita', cioè all'insieme delle pratiche, delle rappresentazioni, delle espressioni, delle conoscenze, delle abilità, dei saperi e degli spazi culturali con i quali le popolazioni del Mediterraneo hanno creato e ricreato nel corso dei secoli una sintesi tra l'ambiente culturale, l'organizzazione sociale, l'universo mitico e religioso intorno al mangiare. [...] La dieta mediterranea rappresenta un insieme di competenze, conoscenze, pratiche e tradizioni che vanno dal paesaggio alla tavola, includendo le colture, la raccolta, la pesca, la conservazione, la trasformazione, la preparazione e, in particolare, il consumo di cibo. La dieta mediterranea è caratterizzata da un modello nutrizionale rimasto costante nel tempo e nello spazio, costituito principalmente da olio di oliva, cereali, frutta fresca o secca, e verdure, una moderata quantità di pesce, latticini e carne, e molti condimenti e spezie, il tutto accompagnato da vino o infusi, sempre in rispetto delle tradizioni di ogni comunità.*¹³

La dieta mediterranea enfatizza i valori dell'ospitalità, del vicinato, del dialogo interculturale e della creatività e rappresenta un modo di vivere guidato dal rispetto della diversità. Essa svolge un ruolo vitale in spazi culturali, festival e celebrazioni riunendo persone di tutte le età e classi sociali; include l'artigianato e la produzione di contenitori per il trasporto, la conservazione e il consumo di cibo, compresi piatti di ceramica e vetro. Le donne giocano un ruolo fondamentale nella trasmissione delle conoscenze della dieta mediterranea.¹⁴ Il regime alimentare si fonda su alimenti il cui consumo è abituale in Paesi del bacino mediterraneo, in una proporzione che privilegia cereali, frutta, verdura, semi, olio di oliva (grasso insaturo), rispetto ad un più raro uso di carni rosse e grassi animali (grassi saturi), mentre presenta un consumo moderato di pesce, carne bianca (pollo), legumi, uova, latticini, vino rosso, dolci.² Già alcuni dietologi medici, come il francese Paul Carton

o lo svizzero Maximilian Bircher-Benner, avevano avanzato alcune ipotesi sugli effetti di un regime alimentare con limitato consumo di alimenti di origine animale come latticini, carne, uova. Il concetto di dieta mediterranea è stato introdotto e studiato inizialmente dal fisiologo statunitense Ancel Keys,¹⁵ il quale ne ha indagato gli effetti sull'incidenza epidemiologica di malattie cardiovascolari in una celebre ricerca su sette nazioni, il Seven Country Study.¹⁶

Con il termine *dieta mediterranea* si intende un modello nutrizionale ispirato alla tipica alimentazione della popolazione italiana e greca. Infatti, i paesi che si affacciano sul bacino mediterraneo, condividono tradizionalmente la disponibilità degli stessi alimenti, derivati dall'agricoltura, dalla pastorizia e dalla pesca. Inoltre alcuni studi, ampiamente accettati dalla comunità scientifica, hanno provato che in queste aree geografiche, nei primi anni sessanta, l'aspettativa di vita era tra le più alte del mondo; al contrario l'incidenza di malattie come la cardiopatia ischemica, alcuni tumori e altre malattie croniche correlate alla dieta era invece tra le più basse del mondo; questo avveniva nonostante l'elevata abitudine al fumo, il livello socio-economico basso e la scarsità di assistenza sanitaria in quei luoghi e in quel contesto storico.¹⁷ In numerosi altri studi condotti in contesti geografici ed economici differenti, utilizzando una dieta con le stesse caratteristiche, è stata osservata ugualmente una minore frequenza di malattie croniche e una maggiore longevità.

Sui terreni che si affacciano sul Mar Mediterraneo tradizionalmente vengono coltivati gli ulivi, tanto che un'altra definizione accettata di questo pattern alimentare fa riferimento alla dieta praticata nelle zone mediterranee di crescita degli ulivi.¹⁸

Esistono diverse varianti della dieta mediterranea, meno definite e meno studiate, in altre parti dell'Italia e della Francia, in Libano, Marocco, Portogallo, Spagna, Siria, Tunisia, Turchia ecc. che si basano sulle differenze etniche, culturali, religiose, economiche e di produzione agricola.

La piramide alimentare

La piramide alimentare è un grafico, a forma di piramide, introdotto per la prima volta dal dipartimento statunitense dell'agricoltura nel 1992 e rivisitato nel 2005, rappresenta le regole di un'alimentazione sana ed equilibrata.¹⁹ Da un punto di vista più scientifico, fu introdotta per la prima volta dal dipartimento statunitense dell'agricoltura nel 1992 e successivamente rivisitata nel 2005, a seguito delle numerose ricerche in campo scientifico e medico sull'importanza dell'alimentazione.

Nella rappresentazione grafica è possibile distinguere 6 piani o settori, all'interno dei quali sono inseriti i cibi che dovremmo inserire nella dieta. Il piano

sul quale vengono inseriti i cibi, rappresenta la maggiore o minore importanza nella nostra alimentazione quotidiana.

La ripartizione ideale degli alimenti e delle calorie

In una dieta equilibrata le calorie dovrebbero provenire: i) per circa 55-60% dai carboidrati, di cui semplice (zucchero) al max 10%; ii) per il 20-30% dai grassi; iii) per il 15-20% dalle proteine.

Le calorie giornaliere devono essere introdotte: i) per il 20% a colazione; ii) per il 40% a pranzo; iii) per il 30% a cena; iv) per il 5% a metà mattina; v) per il 5% a metà pomeriggio.

La società italiana di nutrizione umana (SINU) si occupa di calcolare i LARN, i livelli di assunzione di riferimento di nutrienti ed energia per la popolazione italiana.

Alla base della piramide ci sono i cibi che andrebbero consumati quotidianamente, quali frutta e verdura; salendo, troviamo i cibi che andrebbero consumati con minor frequenza, fino ad arrivare alla

punta della piramide alimentare, in cui sono rappresentati gli zuccheri e i grassi che andrebbero assunti in maniera sporadica (Figura 2).

Nel corso degli anni, le piramidi alimentari hanno subito dei cambiamenti, dovuti sia alle modifiche dello stile alimentare, a seguito dell'introduzione di nuovi cibi, sia dalle nuove scoperte scientifiche, nel campo dell'alimentazione.

Ad esempio, una delle principali modifiche riguarda ad esempio l'introduzione dei cibi integrali, che negli anni precedenti non rientravano nel settore dei cereali e l'olio extravergine d'oliva a cui, solo negli ultimi anni, è stato dato il giusto riconoscimento, in quanto ritenuto ricco di sostanze nutritive, necessarie per il benessere del sistema cardiocircolatorio.

Gli studi epidemiologici e la ricerca molecolare hanno permesso di conoscere a fondo le caratteristiche degli alimenti e il loro effetto sull'organismo, ma non è sempre semplice seguire i consigli degli esperti nella vita di tutti i giorni. Viene da chiedersi per esempio come si traduce in pratica la raccomandazione di consumare 5 porzioni di frutta e verdura in un giorno. E come sia possibile conoscere la composizione degli alimenti che mettiamo nel piatto. Il primo passo è



Figura 2. La piramide alimentare. Fonte: Nuova Piramide alimentare della Dieta Mediterranea allargata alle pratiche sociali e agli stili di vita. Autori: Sergio Prozzillo e Flavia Soprani, https://it.m.wikipedia.org/wiki/File:Piram_ITA.jpg

senza dubbio quello di leggere sempre con grande attenzione le etichette, preziosa fonte di informazioni nutrizionali che ci permettono di capire cosa realmente stiamo mangiando.

L'INRAN - *Istituto nazionale di ricerca per gli alimenti e la nutrizione* (<https://www.crea.gov.it/web/alimenti-e-nutrizione>) - ha messo a disposizione molti dei dati conosciuti sulla composizione in nutrienti e in contenuto calorico di moltissimi alimenti.

Cronodieta

L'orologio dice che è ora di pranzo, ma gli impegni lavorativi impongono di accontentarsi di uno snack. L'obiettivo è chiaro: tamponare la fame e rimandare a data da destinarsi l'appuntamento con il pasto vero e proprio. Lo fanno tutti, più dell'80% della popolazione europea, soprattutto chi vive in città. Si mangia tardi, sia a pranzo che a cena, di fretta, in piedi, tra un appuntamento e un altro, nei ritagli di tempo di una quotidianità che non consente pause.

Gli autori di una review su *Proceedings of the Nutrition Society*²⁰ si sono chiesti quanto possa incidere sulla salute la sempre più diffusa abitudine di saltare i pasti. Essi hanno analizzato i risultati di una serie di studi scientifici e messo a confronto le abitudini alimentari di vari paesi nel mondo per giungere ad una conclusione: *quando* si mangia è importante tanto quanto *cosa* si mangia. La regolarità dei pasti sembra fondamentale per i diabetici tanto quanto per le persone sane. Uno studio dell'*International Journal of Obesity* dimostra per esempio che il mancato rispetto degli orari è associato a un maggiore rischio di malattie cardiovascolari, pressione alta, diabete e obesità. Tirando le somme di tutte le ricerche passate al vaglio, gli autori della review si sono convinti che mangiare poco e spesso, come alcune diete consigliano di fare, sia un errore che ha più probabilità di aprire la strada all'obesità che al tanto agognato peso forma. È meglio ridurre il numero dei pasti, senza esagerare con le calorie. La dieta migliore è quella più difficile da accettare: mangiare poco, poche volte al giorno, mantenendo la puntualità dei pasti.²¹

L'attività metabolica del nostro organismo è regolato in sintonia con l'alternanza del giorno e della notte. Di conseguenza i processi collegati all'alimentazione, quali l'appetito, la digestione, e la variazione dei livelli di diversi ormoni coinvolti nei processi metabolici: insulina, glucagone, cortisolo, Gh (ormone della crescita) ne sono influenzati.²²

Le abitudini alimentari irregolari, la discrepanza tra le lancette che scandiscono il tempo dell'organismo e quelle del tempo esterno regolate sui ritmi accelerati della società, possono mandare in tilt gli orologi interni del fegato e dell'intestino e innescare una serie di reazioni dannose per la salute.

Tra le pagine della letteratura medica scrupolosamente esaminate dai ricercatori inglesi del King's college di Londra, sono emersi molti dati a conferma dell'importanza della cronodieta. Chi vive costantemente *fuori ritmo*, perché è costretto a rispettare dei turni di lavoro, corre rischi maggiori di ammalarsi di cancro, malattie cardiache e sindrome metabolica. L'errore più comune commesso dai consumatori di pasti disordinati è quello di saltare la colazione. *Sembra che ci sia qualcosa di vero nel detto 'fai una colazione da re, un pranzo da principe e una cena da povero'* - dice Gerda Pot del King's College - *ma tutto ciò necessita maggiori approfondimenti.*

Tutte le linee guida ufficiali dei vari paesi sulla corretta alimentazione si affannano a indicare *cosa* mangiare ma dicono poco o nulla su *quando* mangiare.²³ Diverse ricerche dimostrerebbero come, dopo l'ingestione di alcuni cibi come ad esempio cioccolato, dolci di pasticceria e le patatine, aumentino la secrezione di oppioidi endogeni, innescando il fenomeno del *food craving*. Spiegato in parole povere, i neuroni cerebrali che rilasciano le endorfine sono stimolati dall'attività analgesica di questi alimenti: la conseguenza è il desiderio di ripetere a breve il pesante assaggio. Un circolo vizioso, insomma, in cui l'alimento particolarmente appetitoso trasmette al cervello l'input di mangiarne ancora. Come una vera e propria dipendenza.²⁴

Nei pazienti affetti da declino cognitivo o da demenza senile spesso si verificano circostanze tali da portare gli stessi a dimenticare di seguire un'alimentazione regolare e corretta. Essi tendono a saltare i pasti, assumendo un'abitudine scorretta che può influire sia sulla loro salute fisica che sul loro stato mentale. È dunque necessario ricordare a tali pazienti di mangiare bene e di nutrirsi con regolarità. Si tratta di un'azione che può realmente determinare il successo del trattamento della malattia ed allo stesso tempo arginare la comparsa di sintomi legati alla depressione.²⁵

Una recente ricerca in proposito è stata condotta da parte degli esperti della Yang-Ming National University, di Taipei (Taiwan). Lo studio in questione è stato guidato da parte del dottor Li-Chan Lin ed è stato pubblicato tra le pagine della rivista scientifica *Journal of Advanced Nursing*.²⁶ Esso ha evidenziato come nei pazienti affetti da demenza o declino cognitivo, la principale causa di peggioramento dei sintomi e di depressione sia rappresentata da una cattiva alimentazione. Gli esperti, hanno dunque rivolto il proprio impegno alla ricerca di un metodo adatto ad addestrare i pazienti a ricordare di nutrirsi in maniera corretta. Le tecniche hanno fatto riferimento ad un metodo denominato *spaced retrieval* e ad attività definite come *Montessori-based*, strutturate e basate sulla vita quotidiana e su sequenze di azioni da praticare in modo ripetitivo. Gli esperimenti hanno coinvolto un gruppo

formato da un totale di 90 pazienti, dei quali, nel corso degli stessi e nei mesi successivi, sono stati valutati indice di massa corporea, alimentazione seguita e sintomi legati alla depressione. I sintomi di depressione erano migliorati nei pazienti che avevano seguito un'alimentazione corretta, la quale, accompagnata dalle tecniche Montessori, è stata definita come un contributo importante per il trattamento dei pazienti affetti da demenza o declino cognitivo, secondo quanto dichiarato da parte dei ricercatori coinvolti nella sperimentazione.

L'importanza della prima colazione

Durante il lungo digiuno notturno il nostro organismo attinge alle riserve epatiche di glicogeno (catene di glucosio) per mantenere in funzione il nostro organismo. Dopo 10-12 ore di digiuno, le riserve iniziano ad esaurirsi, allora cominciamo ad attingere alle proteine muscolari e ai grassi (in minor quantità) per produrre glucosio. Questo meccanismo fa entrare il corpo in chetosi, che è quella situazione fisiologica in cui si bruciano le proteine e i grassi. Fisicamente ce ne accorgiamo per l'alito pesante e per lo scarso appetito, con una leggera sensazione di nausea.

La risposta fisiologica successiva al digiuno si trasforma in un pranzo o cena abbondanti, affrontati con voracità, con un'ondata di piena al fegato e agli organi digestivi e con un massiccio immagazzinamento di grassi (dovuta alla miglior risposta insulinica creata dal digiuno).

Studi hanno dimostrato che la maggior parte delle persone obese, solitamente non fa colazione o si limita ad un caffè; una buona colazione si dimostra quindi un modo per controllare il peso. La colazione deve essere considerata uno dei tre pasti principali e dare il 15-20% delle calorie di tutta la giornata. Se non si ha fame subito, basta assumere un bicchiere di acqua con un cucchiaino di zucchero in questo modo si blocca la chetosi.²⁷

L'alimento principe dovrebbe essere il latte parzialmente scremato o delattosato meglio se non zuccherato, con una fonte di amidi come pane o fette biscottate, quindi marmellata o miele. Una buona parte dell'apporto di calcio è dato proprio dal latte, il quale è importantissimo sia nei bambini (per il raggiungimento del picco osseo), che nelle donne adulte più esposte al rischio di osteoporosi.

Molte persone decidono di fare a meno dei carboidrati perché li considerano dei veri e propri nemici per la propria linea.²⁸

Durante l'ultimo Congresso Europeo di Cardiologia, il Responsabile del Centro per l'ipertensione dell'Università polacca di Lodz e coordinatore della ricerca Maciej Banach ha affermato: *Le persone che consumavano una dieta povera di carboidrati, convivevano con*

un maggior rischio di morte precoce. Sono inoltre risultati più alti i tassi di decesso per singole cause, quali l'ictus, i tumori e le malattie coronariche. Nella ricerca è stata esaminata anche la relazione tra l'adozione di una dieta a basso contenuto di carboidrati ed i tassi di morte con le rispettive cause avvenute nel tempo.

Il campione di riferimento era composto da 25.000 persone.²⁹ È risultato che i tassi più alti di decesso tra coloro che seguivano uno stile di vita alimentare povero di carboidrati, sono stati dovuti: i) cause cardiache (*malattia coronarica*); ii) cause cerebrovascolari (*ictus*).

Più basso è invece il rischio di ammalarsi di cancro. La dieta mediterranea prevede che l'apporto di energia attraverso gli zuccheri complessi corrisponde al 50-60% del totale giornaliero.

Come indicato dalle linee guida Internazionali, circa la metà del fabbisogno giornaliero di energia di cui abbiamo bisogno deriva dai carboidrati. Eliminare i carboidrati dalla propria alimentazione è dannoso per la nostra salute. Se da una parte l'iniziale riduzione dei carboidrati può portare più facilmente ad una perdita di peso, dall'altra potrebbe farci cadere nella cosiddetta *Weight Cycling Syndrome*. Questa infatti ci porta a recuperare nel breve e nel medio periodo, tutti i chili persi nelle prime settimane di dieta.³⁰

Le intolleranze alimentari

La prima cosa che il paziente, anche senza aver consultato un medico, decide di togliere nella propria alimentazione è il glutine oppure il lattosio, pensando che tutti i mali derivino da quelle componenti alimentari. La *gluten free style* in particolare è diventata più una moda che un'esigenza vera e propria. Questa esclusione arbitraria di elementi importanti dalla dieta può comportare dei rischi per la salute perché inevitabilmente si incorre in carenze nutrizionali non solo negli adulti ma anche nei bambini. Ed è proprio per i bambini che il rischio è più alto; un apporto nutrizionale corretto per i più piccoli è fondamentale per crescere e stare in salute.

Per intolleranza si intende la reazione anomala dell'organismo ad una sostanza estranea, non mediata dal sistema immunitario.

Esistono diverse tipologie di intolleranze alimentari. Quelle enzimatiche sono determinate dall'incapacità, per difetti congeniti, di metabolizzare alcune sostanze presenti nell'organismo. L'intolleranza enzimatica più frequente è quella al lattosio, una sostanza contenuta nel latte; la forma più comune di intolleranza al grano è la celiachia; un altro esempio di intolleranza dovuta alla carenza di un enzima è il favismo. In alcuni casi, infine, la reazione può essere dovuta ad alcuni additivi aggiunti agli alimenti. Non è ancora chiaro se in questo caso si tratti di intolleranza o di allergia: non ci sono prove che la reazione

abbia basi immunologiche, ma le manifestazioni sono così variabili che non si può escludere la possibilità di un'interazione tra meccanismi biochimici e meccanismi mediati immunologicamente.³¹

La sintomatologia associata alle intolleranze alimentari è piuttosto variabile: generalmente si riscontrano sintomi prettamente intestinali (dolori addominali, diarrea, vomito, perdita di sangue con le feci), raramente vengono colpiti altri organi. Le allergie, invece, poiché sono scatenate da meccanismi immunologici, possono manifestarsi anche senza sintomi intestinali.

La sintomatologia legata alle intolleranze può in alcuni casi divenire cronica; le allergie possono avere anche complicanze più gravi, fino allo shock anafilattico.

La diagnosi di intolleranza alimentare è una diagnosi per esclusione: è possibile solo dopo aver indagato ed escluso un'allergia alimentare. L'indagine utilizzata per accertarla consiste nell'individuare l'alimento sospetto, eliminarlo dalla dieta per 2-3 settimane e poi reintrodurlo per altre 2-3 settimane. Se i sintomi scompaiono durante il periodo in cui viene abolito l'alimento e si ripresentano nel momento in cui viene reintrodotta nella dieta si tratta di una reazione avversa al cibo. A questo punto si verifica, attraverso test diagnostici, se è coinvolto il sistema immunitario e se si tratta pertanto di un'allergia; in caso contrario il disturbo è molto probabilmente dovuto a un'intolleranza. Oggi esistono anche dei *test alternativi* (per esempio il test citotossico) per diagnosticare le intolleranze alimentari, ma sono privi di attendibilità scientifica e non hanno dimostrato efficacia clinica. Il trattamento per le intolleranze alimentari, come per le allergie, consiste nell'eliminare dalla dieta o consumare in piccole quantità gli alimenti che provocano la reazione.

Conclusioni

Il miglior consiglio che possiamo dare ai nostri pazienti, in conclusione, è quello di modificare il proprio stile di vita.

Uno stile di vita sano non corrisponde solo ad una corretta alimentazione e ad una buona attività motoria, ma è un costrutto più complesso che racchiude un buon utilizzo del nostro tempo libero, delle relazioni interpersonali positive, una maggiore consapevolezza di ciò che davvero ha un significato per noi, la capacità di gestire le emozioni e lo stress.

Ulteriori componenti di uno stile di vita sano sono delle sufficienti ore di sonno e l'abilità a non lasciarsi trascinare da abitudini voluttuarie (alcol, fumo, ecc.).

Prima di avviare programmi dietetici particolarmente restrittivi consigliamo di fare una valutazione specialistica dietologica per escludere patologie interistiche e/o psicologiche che spesso vengono mascherate da abitudini alimentari irregolari.

Bibliografia

1. Acute intractable vomiting and severe ketoacidosis secondary to the Dukan Diet©. Freeman TF, Willis B, Krywko DM. *J Emerg Med.* 2014 Oct;47(4):e109-12.
2. Medical, metabolic, and psychological effects of weight cycling. Brownell KD (1994) *Archives of Internal Medicine*, 154, 1325–1330.
3. Rotella C. M. & Mannucci E. (2001). Sindrome da oscillazione del peso. *L'Endocrinologo* 2(1): 28-32;
4. Feminist identity, body image, and disordered eating. Borowsky, H. M., M. E. Eisenberg, et al. (2015). *Eating Disorders* 24(4): 297-311.
5. World Health Organization - BMI classification, su apps.who.int. URL consultato il 17 novembre 2009.
6. Comparison of bipolar and tetrapolar impedance techniques for assessing fat mass, Dittmar M., *Am J Hum Biol*, 16(5):593-7, 2004.
7. Dietary patterns during pregnancy derived by reduced-rank regression and their association with gestational diabetes mellitus. Sartorelli DS1, Zuccolotto DCC2, Crivellenti LC2, Franco LJ3. *Nutrition.* 2018 Oct 10;60:191-196.
8. Quale per una efficace prevenzione cardiovascolare? *Monaldi Arch Chest Dis* 2012; 78: 60-65.
9. *Eating Disorders: Obesity, anorexia and the person within.* Bruch, Hilde (1973). New York: Basic Books.
10. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013.
11. Hellas Cena. *Filosofie e mode alimentari come induttori di patologia alimentare. Atti del convegno "Nuove frontiere della competenza nutrizionale. Relazionale terapeutico e integrazione interdisciplinare nei Disturbi dell'alimentazione e del Peso"* 24 novembre 2006. Bologna.
12. Gordon, R.A. (1990), *Anorexia e Bulimia: anatomia di un'epidemia sociale.* Trad. It. Raffaello Cortina, Milano 1991.
13. *Mediterranean diet* Cyprus, Croatia, Spain, Greece, Italy, Morocco and Portugal Inscribed in 2013 (8.COM) on the Representative List of the Intangible Cultural Heritage of Humanity
14. Bonaccio M, Iacoviello L, de Gaetano G, Moli-Sani Investigators. The Mediterranean diet: the reasons for a success. *Thromb Res* 2012; 129: 401-404
15. *Seven Countries: A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease*, Harvard University Press, 1980 ISBN 0674802373
16. *Epidemiological Studies related to coronary heart disease: characteristics of men aged 40—59 in seven countries* by Ancel Keys and C. Aravanis, Henry W. Blackburn, F.S.P. van Buchem, Ratko Buzina, B. S. Djordjevic, A. S. Dontas, Flaminio Fidanza, Martti J. Karvonen, Noboru Kimura, D. Lekos, Mario Monti, Vittorio Puddu, H. L. Taylor
17. Associations of evolutionary-concordance diet, Mediterranean diet and evolutionary-concordance lifestyle pattern scores with all-cause and cause-specific mortality. Cheng E1, Um CY1, Prizment A2, Lazovich D2, Bostick RM1Br *J Nutr.* 2018 Dec 18:1-10.
18. The association between olive oil consumption and pri-

- mary prevention of cardiovascular diseases. *J Family Med Prim Care*. 2018 Sep-Oct;7(5):859-864.
19. Doppia Piramide: alimentazione sana per le persone, sostenibile per il pianeta. Barilla Center For Food Nutrition. 2010.
 20. Chrono-nutrition: a review of current evidence from observational studies on global trends in time of day of energy intake and its association with obesity. Almoosawi S. et al. *Proc Nutr Soc* 2016.
 21. Bei-Fan Z, Predictive values of body mass index and waist circumference for risk factors of certain related diseases in Chinese adults: study on optimal cut-off points of body mass index and waist circumference in Chinese adults, in *Asia Pac J Clin Nutr*, 11 Suppl 8, dicembre 2002, pp. S685–93,
 22. Morning and afternoon appetite and gut hormone responses to meal and stress challenges in obese individuals with and without binge eating disorder S Carnell, C Grillot, T Ungredda, S Ellis, N Mehta, J Holst & A Geliebter *International Journal of Obesity* volume42, pages841–849 (2018)
 23. Sleep and dietary habits in the urban environment: the role of chrono-nutrition. *Pot GK1Proc Nutr Soc*. 2018 Aug;77(3):189-198.
 24. Rogers PJ. Food and drug addictions: Similarities and differences. *Pharmacol Biochem Behav*. 2017 Feb;153:182-190.
 25. Linee Guida per la valutazione della malnutrizione nell'anziano Guidelines for malnutrition assessment in the elderly L. BISSOLI, M. ZAMBONI, G. SERGI* , E. FERRARI**, O. BOSELLO Cattedra di Geriatria e Gerontologia, Università di Verona * Cattedra di Geriatria e Gerontologia, Università di Padova ** Cattedra di Geriatria e Gerontologia, Università di Pavia *GIORN GERONT* 2001; 49: 4-12
 26. Adherence to a Mediterranean Diet Protects from Cognitive Decline in the Invecchiare in Chianti Study of Aging. Tanaka T1, Talegawkar SA2, Jin Y3, Colpo M4, Ferrucci L5, Bandinelli S6 *Nutrients*. 2018 Dec 19;10(12).
 27. Cho S, Dietrich M, Brown CJ, Clark CA, Block G. The effect of breakfast type on total daily energy intake and body mass index: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Am Coll Nutr*. 2003;22:296– 302.
 28. Barton BA, Eldridge AL, Thompson D, Affenito SG, Striegel-Moore RH, Franko DL, Albertson AM, Crockett SJ. :The relationship of breakfast and cereal consumption to nutrient intake and body mass index: the National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study. *J Am Diet Assoc*. 2005;105:1383-9.
 29. Caution against cutting down on carbohydrates Maciej Banach *ESC Congress News* 2018 - Munich, Germany, 28 Aug 2018
 30. Weight cycling and cardiovascular outcome in women with suspected ischemia: A report from the NHLBI-sponsored WISE Study Bairey Merz CN1, Olson MB2, Kelsey SF2, Bittner V3, Reis SE4, Reichek N5, Handberg E6. *PLoS One*. 2018 Dec 3;13(12):e0207223.
 31. Matlik, L., et al., Perceived milk intolerance is related to bone mineral content in 10- to 13-year-old female adolescents. *Pediatrics*, 2007. 120(3): p. e669-77.

Focus su alcol e salute

Mario Visconti

Primario emerito di Medicina Interna, ASL Napoli 1 Centro, Italia

Alcol e bevande alcoliche

Con il termine alcol si indica nel quotidiano una sostanza chimica, l'alcol etilico (AE) o etanolo, un alcol alifatico, la cui formula di struttura condensata è $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$.

Le bevande alcoliche (BBAA) sono tutte quelle contenenti AE, in diversa concentrazione e di diversa derivazione. Si distinguono infatti BBAA a bassa gradazione (ad es. vino e birra), inferiore al 21% sul volume, e ad alta gradazione, superiore al 20% sul volume (superalcolici).

Una BA si può produrre mediante:

- fermentazione alcolica degli zuccheri contenuti nei frutti (ad es. il vino dall'uva) o degli amidi contenuti nei cereali (ad es. la birra dall'orzo).
- distillazione (per ottenere acquavite) di: i) bevande fermentate (ad es. il brandy e il cognac dal vino); ii) cereali o altri vegetali ricchi di glucidi o amidi (ad es. la vodka da grano e patate); iii) residui della produzione di bevande fermentate (ad es. la grappa dalle vinacce).

Con la distillazione si realizza un processo che consente ai superalcolici di ottenere l'alta concentrazione di AE, che li caratterizza.

Le BBAA fermentate sono conosciute e consumate dall'uomo da migliaia di anni (Figura 1) e fanno parte della cultura, dei riti e della vita sociale della maggior parte dei popoli. In linea di massima il loro consumo è più elevato nel mondo occidentale e ha assunto il significato di gradevole complemento delle abitudini alimentari e della vita di relazione.

Si ritiene che il brandy sia stato il primo distillato

prodotto e si fa risalire l'inizio del suo consumo al XIII secolo.

Metabolismo dell'alcol etilico

Il metabolismo dell'AE si realizza in più fasi con meccanismi talora anche complessi.¹ Semplificando si può affermare che l'AE ingerito viene assorbito dallo stomaco e, in massima parte, dal tratto prossimale dell'intestino tenue per diffusione e passa rapidamente nel sangue che lo trasporta al fegato dove viene ossidato da due sistemi enzimatici che agiscono in sequenza: l'alcol-deidrogenasi nelle sue diverse forme isoenzimatiche² e l'acetaldeide-deidrogenasi con produzione di acetato, che è versato nel sangue e raggiunge tutti gli altri organi e tessuti. In particolar modo a livello cardiaco viene attivato ad acetyl-CoA, che entra nel ciclo di Krebs e produce energia. Un terzo sistema enzimatico (catalasi) ha un ruolo di modesto rilievo nel metabolismo dell'AE, così come le forme isomeriche dell'alcol-deidrogenasi presenti nella parete gastrica.

Di non trascurabile importanza può essere invece il ruolo svolto dal sistema microsomiale di ossidazione dell'etanolo (*microsomal ethanol oxidizing system* o MEOS)^{3,4} che agisce nel reticolo endoplasmatico liscio durante l'ossidazione in acetaldeide. Infatti il MEOS di norma partecipa in misura minoritaria al metabolismo dell'AE, ma in caso di consumo continuativo di BBAA può incrementare la sua attività integrando quella della catena enzimatica.

Il MEOS richiede l'attività dell'enzima CYP2E1, che adopera come coenzima il citocromo P450. L'affinità che l'AE possiede nei confronti di questo enzima è inferiore rispetto a quella verso l'alcol-deidrogenasi e per tale motivo nei consumatori non abituali di AE l'attivazione del MEOS è più tardiva.

Deve essere tenuto presente anche che la conversione dell'AE ad acetaldeide da parte del MEOS è una reazione esotermica con consumo di ATP e provoca una perdita energetica.⁵ Si ritiene che per metabolizzare un grammo di AE il MEOS faccia perdere 9 calorie, due in più di quelle fornite da ogni grammo di AE ingerito.

Dati sperimentali e clinici mostrano che CYP2E1

Corrispondente: Mario Visconti, Rampe S. Giovanni Maggiore 12, 80134 Napoli, Italia.
Tel.: +39.081.5515379.
E-mail: mario.visconti1@tin.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2019
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2019; 7(7):49-60

è una proteina multifunzionale che, agendo su vari substrati endogeni ed esogeni, genera ROS (forme reattive dell'ossigeno).^{6,7} D'altro canto il CYP2E1 induce anche altri fattori, ad esempio il fattore di trascrizione nucleare eritroide-2 (Nrf2), che proteggono dallo stress ossidativo.⁸ Sembra dunque che il CYP2E1 abbia risposte adattative per condizionare lo stress ossidativo indotto durante la sua attività metabolica. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per capire come l'espressione e l'attività del CYP2E1 regolino i percorsi epatotossici ed epatoprotettivi.

Circa il 10% dell'AE ingerito viene eliminato con le urine, il respiro e il sudore.

Calcolo della quantità di alcol etilico ingerito

La quantità di AE ingerito si può calcolare facendo riferimento al numero delle Unità alcoliche (UUA) delle bevande consumate, tenendo presente che una UA corrisponde a circa 12 g di AE puro e che pertanto essa è contenuta: i) in 125 mL di un vino di 12°; ii) in 330 mL di una birra di 4,5°; iii) in 80 mL di un vino liquoroso di 20°; iv) in 40 mL di un superalcolico di 36°.

Se si vuole, con un metodo proporzionale si può risalire alle UUA, anche con i valori decimali, assunte bevendo alcolici in quantità maggiore rispetto a quelle su indicate o con una più alta gradazione.

Effetti dell'alcol etilico sull'organismo umano

Il consumo attento e moderato di BBAA è socialmente accettato nella nostra cultura e, come già ricor-



Figura 1. Bacco. Michelangelo Merisi da Caravaggio (1571-1610) Firenze. Galleria degli Uffizi.

dato, rientra nelle abitudini di gran parte delle popolazioni, ivi compresa quella italiana. Va però tenuto presente che l'AE produce energia, ma non ha alcun effetto nutrizionale, e che è una sostanza psicoattiva che può produrre dipendenza. Il suo abuso sia in breve tempo sia in modo continuato nel corso degli anni può avere effetti tossici anche gravi e rilevanti ripercussioni sulla salute.

Innanzitutto può influire in modo significativo sui comportamenti del bevitore e indurre atti violenti, riduzione della capacità di controllo delle reazioni anche a situazioni abituali, compromissione del rendimento intellettuale e fisico, incapacità di costruire legami affettivi stabili, incidenti sul lavoro e sulla strada. Inoltre può essere causa di patologie acute e croniche.

Nel 2016 è stato segnalato che è causa di circa il 10% di tutti i decessi nella popolazione mondiale di età compresa tra 15 e 49 anni.⁹

Abuso di alcol etilico

Fare attenzione alla quantità di BBAA ingerite è dunque molto importante. Ma nel contempo molto complesso è il tentativo di precisare il consumo di AE che può rimanere nell'ambito di una gradevole consuetudine o che può divenire un abuso, con il rischio, come già detto, di comportamenti incontrollati e di malattie acute e croniche.¹⁰

Non esiste una BA - vino, birra o superalcolico, *breezer*, *cocktail* o amaro che sia - meno rischiosa; i loro effetti nocivi sono correlati alla quantità di AE nel sangue, i cui livelli sono condizionati dalla quantità e dalla modalità di assunzione delle BBAA, ma anche dallo stato fisico generale, dal peso corporeo, dall'età, dal sesso, dalla quantità e dalla qualità del cibo eventualmente ingerito in contemporanea e dalla temperatura. Anche fattori genetici sembrano avere rilevanza nel condizionare la tolleranza individuale all'alcol, ma essi sono numerosi, complessi e non ancora ben definiti.¹¹

È facilmente comprensibile come l'alcoemia sia più elevata se l'AE viene ingerito in una singola rilevante quantità piuttosto che in dosi piccole e frazionate.

La presenza di alimenti nello stomaco ritarda lo svuotamento gastrico e riduce l'assorbimento dell'AE; da ciò deriva la raccomandazione di non bere a stomaco vuoto. La qualità prevalente del cibo (carboidrati, grassi, proteine) non modifica in maniera significativa questi eventi.¹

I giovani, soprattutto gli adolescenti di età compresa tra i 16 e 18 anni, costituiscono una fascia particolarmente vulnerabile per più ragioni:¹² i) possiedono rispetto agli adulti una minore capacità di metabolizzare l'AE; ii) hanno una particolare sensibilità agli effetti negativi dell'AE sui processi di maturazione cerebrale; iii) hanno, come si preciserà successivamente, abitudini di consumo di BBAA a

maggior rischio; iv) il divieto di vendita delle BBAA per i giovani in Italia è valido solo sino ai 16 anni.

Anche gli anziani sono più vulnerabili, soprattutto perché è tutt'altro che raro che essi abbiano patologie che interferiscono con il normale metabolismo dell'AE o che interessano per cause diverse organi e apparati sui quali esso può avere un ulteriore effetto dannoso. Inoltre la pur *normale* riduzione dell'efficienza psicofisica può incrementare il rischio, correlato all'AE, di turbe comportamentali, di scarso rendimento nelle attività quotidiane, di incidenti domestici, di incidenti stradali.

Vi sono evidenze sperimentali che con una stessa quantità di AE, assunta in eguali condizioni, nella donna viene raggiunta una concentrazione ematica più elevata rispetto al genere maschile.

Senza addentrarsi in particolari, si può affermare che questo effetto sia dovuto alla diversa struttura fisica, al differente assetto ormonale e al peculiare corredo enzimatico, che rendono meno efficace il metabolismo dell'AE, influenzando soprattutto gli aspetti farmacocinetici.^{13,14}

La donna non deve assumere BBAA durante la gravidanza. L'AE, infatti, è in grado di attraversare la placenta e raggiungere nel feto una concentrazione di poco inferiore a quella presente nel sangue materno. L'azione lesiva di quantità anche moderate di AE sulle cellule e sui tessuti del feto in crescita può determinare malformazioni alla nascita, soprattutto cerebrali. Il rischio sembra essere maggiore nelle primissime fasi della gravidanza e impone una attenta opera di prevenzione e di sorveglianza da parte soprattutto del personale ostetrico.^{15,16}

L'astensione dall'AE deve essere estesa anche alla fase dell'allattamento. Infatti, l'AE passa nel latte materno e può quindi danneggiare il neonato, il cui organismo non è assolutamente in grado di metabolizzarlo. In uno studio clinico è stato documentato che l'assunzione di AE durante l'allattamento può compromettere in modo significativo lo sviluppo del neonato con anomalie anche più frequenti di quelle correlate all'assunzione in gravidanza.¹⁷

Per i motivi su indicati sino a pochi anni fa vi era un'ampia convergenza di opinioni nell'indicare i seguenti limiti di sicurezza: i) 2-3 UUAA al giorno per gli uomini; ii) 1-2 UUAA al giorno per le donne; iii) 1 UA al giorno per gli ultra 65enni; iv) zero unità di AE sotto i 16 anni.

Tali limiti erano ritenuti abitualmente compatibili con la capacità del fegato di metabolizzare l'AE (non più di 6 g/ora) e con l'esigenza di non raggiungere un tasso alcolemico di 0,5 g/L, considerato come indice di alterata percezione alla guida.

Essi erano, perciò, indicati anche in Italia, come appare evidente in una nota redatta da Scafato *et al.* in occasione dell'*Alcohol Prevention Day 2014*,¹⁸ che

riporta il parere congiunto dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Indicazione analoga è stata fornita nel 2017 anche dal Consiglio per la ricerca in agricoltura e l'analisi dell'economia agraria (CREA), istituzione governativa del Ministero per le Politiche agrarie.¹⁹

Altre segnalazioni, però, affermano che non esiste un consumo sicuro di BBAA. Nel 2018, in occasione dell'*Alcohol Prevention Day 2018*, in un'ulteriore nota è stato segnalato da Scafato che nello studio pubblicato su *Lancet* dai *GBD 2016 Alcohol Collaborators* è affermato che anche quantità molte modeste di AE, inferiori a quelle su citate, possono causare danni alla salute.^{9,20} La sospensione brusca dell'assunzione di BBAA può causare una sindrome da astinenza, anch'essa con possibili conseguenze mentali e organiche di variabile entità.

Un recente lavoro, che ha analizzato i dati relativi a 599912 bevitori di 19 Paesi ad alto reddito e riportati in 3 studi di corte prospettici, *l'Emerging Risk Factors Collaboration*, *l'European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* e *la UK Biobank Alcohol Study Group*, ha segnalato un'associazione positiva e dose-dipendente tra consumo di AE e mortalità, anche a livelli inferiori a quelli abitualmente indicati come sicuri in molti Paesi, Italia compresa. Il consumo settimanale di 100 grammi comporta, rispetto al non consumo, un aumento significativo del rischio di ictus, di malattia coronarica (infarto acuto del miocardio escluso), di scompenso cardiaco, di ipertensione arteriosa con esito fatale e di aneurisma con esito fatale. Per l'infarto del miocardio non fatale è stato individuato un modesto effetto di riduzione del rischio, di difficile interpretazione alla luce dei dati complessivi.²¹

Un argomento particolarmente dibattuto è la correlazione tra AE e ipertensione. Nel 2008, in uno studio prospettico che ha arruolato negli USA 28.484 donne e 13.455 uomini è stato affermato che un consumo lieve-moderato di AE può ridurre il rischio di sviluppare ipertensione, fissando la soglia di un effetto sfavorevole a 4 o più UUAA ogni giorno nella donna e a 1 o più UUAA nell'uomo.²²

Nel 2014 la possibilità che il consumo lieve-moderato di AE nei soggetti ipertesi sia inversamente correlato con il rischio di malattie cardiovascolari e di mortalità per tutte le cause è stato condiviso da Huang *et al.* in base a un meta-analisi dei dati di studi condotti dal dicembre 1949 al gennaio 2014 e riportati da PubMed ed EMBASE. Nel 2015 Huang, aderendo a un commento sul suo articolo, ha ammesso che per una corretta valutazione degli effetti dell'AE erano però necessari studi prospettici controllati e randomizzati.^{23,24}

Originale appare uno studio pubblicato in Svizzera su *Diseases*, ma eseguito in Argentina, in cui gli AA. hanno indagato il parere di 745 medici (671 cardiologi) sugli effetti cardiovascolari dell'AE. Hanno con-

cluso che in linea di massima i medici intervistati non erano soddisfatti delle loro conoscenze delle linee guida sul consumo delle BBAA e solo 1/3 di essi riteneva che quantità moderate di AE potessero apportare benefici all'apparato cardiovascolare.²⁵

Non mancano, però, segnalazioni di effetti favorevoli dell'AE. Haseeb *et al.*, in un lavoro anch'esso recente, hanno affermato che, secondo numerosi studi epidemiologici, l'AE può avere un ruolo importante nel ridurre fattori di rischio cardiovascolare. In particolare è stata ribadita un'associazione inversa con la cardiopatia ischemica. Lievi o moderate quantità di vino rosso possono causare un aumento dei valori del colesterolo HDL, ridurre l'aggregazione piastrinica e favorire la fibrinolisi.²⁶

Questi effetti da alcuni vengono attribuiti ai polifenoli presenti nel vino rosso, in particolare al resveratrolo; ma su questa ipotesi esistono non poche perplessità. Poiché questo argomento, nell'ambito del paradosso francese, è oggetto di un altro capitolo di questo Quaderno mi limito a ricordare che:^{27,28} i) le quantità di resveratrolo necessarie per esercitare i suoi benefici effetti sono molte elevate, raggiungibili solo con assunzioni di AE tali da poter esporre a effetti dannosi su organi e apparati diversi da quello cardiovascolare;²⁹ ii) che la letteratura sull'argomento non è sempre convincente e deve essere eventualmente integrata da ulteriori studi.

Cause della tossicità dell'alcol etilico

Nel metabolismo dell'AE si verificano: i) variazioni del potenziale ossidoriduttivo delle cellule con disfunzioni metaboliche, che interessano il metabolismo lipidico, glucidico, l'equilibrio acido-base e l'eliminazione di acido urico;³⁰ ii) produzione di metaboliti tossici che sono causa di lesioni cellulari che possono diventare irreversibili in caso di abuso protratto di BBAA.

Le principali conseguenze del dismetabolismo lipidico sono l'accumulo dei trigliceridi del fegato e nel sangue, le alterazioni del quadro ipoproteico del siero.

L'AE inibisce la gluconeogenesi e favorisce la glicogenolisi. Se le riserve epatiche di glicogeno sono integre si può avere una transitoria iperglicemia; se invece sono compromesse si può avere ipoglicemia, eventualmente favorita dall'esposizione al freddo, dallo sforzo muscolare e dal digiuno.

L'incremento dell'acido lattico nel fegato e nel sangue per aumentata formazione e trasformazione dell'acido piruvico e l'accumulo di corpi chetonici nel sangue per una iperproduzione di acetil-CoA, che non riesce a essere metabolizzato dal fegato, possono essere causa di un'acidosi metabolica talora anche grave, perché non adeguatamente compensata dai meccanismi ematici, respiratori e renali.

L'incremento dell'acido lattico interferisce anche con la eliminazione renale di acido urico, con possibile conseguente iperuricemia.

L'acetaldeide è il principale metabolita dell'AE responsabile di effetti tossici acuti e cronici, essendo una sostanza attiva che induce una serie di risposte tossiche, farmacologiche e comportamentali. Infatti nel fegato l'acetaldeide, nel caso soprattutto di assunzione di AE in quantità eccessive e in tempi brevi, non può essere rapidamente trasformata in acetato e può produrre danni cellulari e tissutali evidenti.^{31,32} La disfunzione mitocondriale causata dall'acetaldeide, a sua volta, compromette il suo metabolismo innescando un circolo vizioso, che provoca un ulteriore accumulo. La reazione con gruppi amminici, idrossilici e sulfidrilici interferisce con la struttura e la funzione delle macromolecole nel corpo, come proteine ed enzimi.^{33,34}

Inoltre l'acetaldeide viene versata nel sangue e raggiunge altri organi, tra cui il cuore, il pancreas, il tratto gastrointestinale e il cervello, che peraltro hanno già una capacità intrinseca, sia pure modesta di formare ulteriori quantità.^{34,35}

Meccanismi indipendenti dall'acetaldeide possono concorrere nella patogenesi delle malattie da AE. Alcuni prodotti metabolici dell'AE come gli esteri etilici degli acidi grassi (FAEE), la cui formazione è un esempio di un percorso non ossidativo, possono interferire con la funzione fisiologica del cuore indipendentemente dall'acetaldeide.³⁶

Inoltre, il metabolismo dell'AE produce anche addotti proteici stabili e instabili. Ad esempio, l'acetaldeide si lega ad alcune proteine e diventa una base di Schiff, formando così addotti proteine-acetaldeide. Anche le aldeidi derivate dal perossido lipidico, come la malondialdeide e la 4-idrossinonenale, possono, modificando proteine, formare alla fine addotti ibridi stabili. Questi vari e tanti addotti hanno mostrato di essere coinvolti nello sviluppo delle malattie causate dall'alcol in diversi organi, inclusi fegato, cuore e cervello.^{37,38}

Messaggi chiave

- La concentrazione dell'AE nel sangue dipende dalla quantità di alcol assunto, calcolabile in UUA, e non tal tipo di BA.
- La concentrazione dell'AE nel sangue è più alta se la medesima quantità di AE viene assunta in una singola dose piuttosto che in dosi frazionate.
- L'assunzione di AE a digiuno causa, a parità di UUA, concentrazioni di AE nel sangue più alte.
- Non si può indicare una quantità di AE che possa essere assunta con la certezza di non avere ripercussioni sulla salute.
- La tolleranza individuale all'alcol è influenzata da fattori genetici, dalle condizioni fisiche generali, dal peso corporeo, dall'età, dal sesso, dalla quan-

- tità e dalla qualità del cibo eventualmente assunto in contemporanea e dalla temperatura.
- La tolleranza all'AE può aumentare nei soggetti adusi a bere BBAA per la maggiore e più rapida attività di un sistema metabolico (MEOS) integrativo del sistema enzimatico epatico.
 - Gli adolescenti, gli anziani e le donne sono più sensibili ai potenziali effetti nocivi dell'AE.
 - Le BBAA debbono essere assolutamente vietate alle donne in gravidanza e durante tutto il periodo dell'allattamento.
 - Gli effetti tossici dell'AE sono dovuti all'AE stesso che causa variazioni del potenziale ossidoriduttivo delle cellule con disfunzioni metaboliche, che interessano il metabolismo lipidico, glucidico, l'equilibrio acido-base e l'eliminazione di acido urico, e alla produzione di metaboliti tossici che sono causa di lesioni cellulari che possono diventare irreversibili in caso di abuso protratto di BBAA.

Dati epidemiologici sul consumo di bevande alcoliche nella popolazione italiana

In questo capitolo vengono riferiti i dati segnalati da fonti istituzionali italiane.^{19,39}

I dati ISTAT sul consumo di bevande alcoliche nella popolazione italiana di età >11 anni mettono in evidenza che nell'ambito dell'arco di tempo 2006-2016: i) è diminuita la quota globale di consumatori (dal 68,3% al 64,7%); ii) è diminuita la quota di consumatori giornalieri (dal 29,5% al 21,4%); iii) è aumentata la quota dei consumatori occasionali (dal 38,8% al 43,3%); iv) è aumentata la quota dei consumatori fuori pasto (dal 26,1% al 29,2%).

Questo nuovo profilo del consumo di bevande alcoliche, con riduzione del vino durante i pasti, ma con aumento dell'assunzione occasionale e fuori dei pasti, ha un effetto più dannoso sulle problematiche e sulle patologie correlate.

Nel 2016 il 51,5% dei ragazzi e il 42,1% delle ragazze di età compresa tra 11 e 24 anni ha consumato almeno una bevanda alcolica nel corso dell'anno. Questo dato è in aumento rispetto al 2015; ma è soprattutto aumentata la consuetudine del *binge drinking*, cioè l'assunzione di numerose UUAA al di fuori dei pasti e in un breve arco di tempo, non di rado con la cosciente finalità di ubriacarsi. Nel 2016 il fenomeno del *binge drinking* ha riguardato il 17% dei giovani tra i 18 ed i 24 anni di età, di questi il 21,8% maschi e l'11,7% femmine. Il consumo di alcol tra i giovani, a tutt'oggi, va considerata una criticità che impone di mantenere alta l'attenzione su questa fascia di popolazione.

Un'analisi più dettagliata per classi di età dimostra che le fasce di popolazioni più a rischio per en-

trambi i generi sono quella dei 16-17enni (M=49,3%, F=40,0%), che non dovrebbero consumare bevande alcoliche, e quella dei *giovani anziani* (65-75 anni). Dunque circa 800.000 minorenni e 2.700.000 ultrasessantacinquenni sono consumatori a rischio per patologie e problematiche alcol-correlate.

L'Istituto Superiore di Sanità (Osservatorio Nazionale Alcol), tenendo conto anche delle indicazioni dell'OMS, della Società Italiana di Alcolologia e dei nuovi livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti, ha costruito un indicatore di sintesi, per monitorare il consumo a rischio nella popolazione italiana. L'indicatore esprime adeguatamente la combinazione dei due principali comportamenti a rischio: il consumo abituale e quotidiano eccedentario e il *binge drinking*.

Nel corso del 2016 si sono verificati complessivamente 40.756 (M=70%; F=30%) accessi in Pronto Soccorso caratterizzati da una diagnosi principale o secondaria attribuibile all'alcol. La distribuzione per *triage* medico mostra che il 65% degli accessi avviene in codice verde, il 20% in codice giallo, il 12,7% in codice bianco e il 2% in codice rosso. Nel 16,6% degli accessi viene formulata una diagnosi principale generica di abuso di alcol, nel 13,52% una diagnosi di abuso di alcol episodico, nel 12,52% una diagnosi di effetti tossici da alcol etilico.

In base ai dati forniti dall'ISTAT ed elaborati dall'ISS per il 2014 nei soggetti residenti in Italia (italiani e stranieri) di età superiore a 15 anni è stato calcolato un tasso standardizzato di mortalità per le patologie totalmente causate dal consumo di alcol pari a 3,89 per 100.000 abitanti per gli uomini e a 0,73 per le donne.

La mortalità alcol-attribuibile è più elevata nella popolazione di età ≤55 anni, nella quale il tasso di mortalità standardizzato assume il valore di 7,30 per 100.000 abitanti tra gli uomini e di 1,34 tra le donne.

Le due patologie che causano il numero maggiore di decessi per entrambi i sessi sono le epatopatie alcoliche e le sindromi psicotiche indotte da alcol che, nel complesso, sono responsabili del 94,3% dei decessi alcol-attribuibili tra gli uomini e del 94,8% tra le donne.

Alcolismo

L'alcolismo è una sindrome patologica causata da un notevole abuso acuto o cronico di BBAA.

È stato già segnalato più volte che l'assunzione di BBAA in forti quantità e in tempi brevi influisce in modo significativo sui comportamenti anche del bevitore sano, che può essere indotto a compiere atti violenti per perdita della capacità di controllo delle sue reazioni in situazioni sia pure abituali e può manifestare compromissione del rendimento intellettuale e fisico.

Si parla in tali casi di ebbrezza semplice (ubriacatura o sbornia), che comporta la necessità di evitare situazioni potenzialmente pericolose, come la guida

dell'auto e dei motocicli e lo svolgimento di lavori fisici e intellettuali, che richiedono particolare accuratezza. Inoltre si può manifestare un'aggressività non controllata, che influisce sui comportamenti nell'ambito della famiglia o di qualsiasi altro contesto sociale.

Nell'ebbrezza complicata l'impegno neurologico è più marcato e l'ottundimento della coscienza e il rallentamento ideomotorio possono causare un sonno più o meno profondo e, in rari casi, anche il coma.

Nell'ebbrezza patologica, legata più frequentemente a malattie concomitanti (psicopatie, epilessia, lesioni cerebrali) piuttosto che alla quantità di alcol ingerito, il quadro clinico neurologico può assumere carattere di notevole gravità.

La compromissione delle capacità di guida e del rendimento sul lavoro si può avere anche in caso di assunzione di BBAA in quantità moderate per cui è comunque da sconsigliare il bere alcolici prima di mettersi alla guida o durante le pause dal lavoro per il pranzo.

Nel 2016, sono stati rilevati dai Carabinieri 2579 incidenti stradali con lesioni a persone, per i quali almeno uno dei conducenti coinvolti era in stato di ebbrezza (8,1% del totale degli incidenti con lesioni verbalizzati dall'Arma dei Carabinieri). Le vittime coinvolte in incidenti stradali legati alla guida in stato di ebbrezza sono state 58 (4,6% sul totale) e i feriti 4257 (8,6% sul totale).

Rispetto al 2015 vi è una lieve riduzione di tutti i dati percentuali rilevati nel 2016. Ma va anche segnalato che tutti i dati sono approssimati per difetto rispetto alla reale portata del fenomeno, perché i Carabinieri intervengono per circa il 32% degli incidenti su strade extraurbane (escluse le autostrade) e il 14% di quelli su strade urbane.³⁹

Di tutti i 940.000 infortuni sul lavoro denunciati ogni anno all'INAIL, tra i 37.000 e i 188.000 incidenti, pari al 4-20% del totale, ha come causa o concausa il consumo di alcolici. Una significativa percentuale di questi incidenti si verifica durante il percorso casa lavoro o gli spostamenti nell'ambito dell'orario di lavoro. Questi dati sono riferiti in un libretto sviluppato dal Progetto *Alcol e Lavoro* a cui l'Istituto Superiore di Sanità ha collaborato.⁴⁰

L'Organizzazione Internazionale per il Lavoro dichiara che il 10-12% di tutti i lavoratori di età superiore ai 16 anni ha problemi legati all'abuso o alla dipendenza da alcol. Una recente ricerca dell'Associazione Dirigenti Risorse Umane ha stimato, inoltre, che il 45% dei manager abusa di alcol.⁴⁰

Nell'alcolismo cronico si possono manifestare innanzitutto alterazioni della personalità, che sono responsabili in forma permanente dei disturbi comportamentali, che influiscono sulle possibilità di un'accettabile vita di relazione e impongono significative limitazioni del rendimento nel lavoro e nelle attività extra-lavorative. Al pari, dunque, di quanto

avviene nell'alcolismo acuto, ma in modo persistente e spesso progressivo se l'abuso alcolico non viene interrotto e non si attuano interventi farmacologici e psicoterapeutici potenzialmente efficaci.

Il danno cerebrale organico prodotto dall'alcol può inoltre causare altre manifestazioni cliniche, che interessano il sistema centrale (atassia cerebellare, epilessia, encefalopatia di Wernicke- Korsakoff, demenza) e il sistema nervoso periferico (polineuropatia tossica e carenziale).

Le lesioni neurologiche possono essere dovute all'effetto tossico diretto dell'alcol e ad effetti indiretti correlati alla disfunzione epatica, alle carenze nutrizionali e alla neuroinfiammazione.⁴¹

Condizioni patologiche correlate all'alcol possono interessare, oltre che il sistema nervoso, numerosi altri organi o apparati.

In un precedente paragrafo di questo lavoro sono state indicati i complessi e discordi pareri sui rapporti tra il consumo di BBAA, ipertensione arteriosa, patologia cardiovascolare e variazioni del rischio di mortalità.

L'alcol è, poi, una delle cause principali della cardiomiopatia dilatativa non ischemica, che è caratterizzata dalla dilatazione e dal deficit contrattile di uno o entrambi i ventricoli e rappresenta l'effetto finale dell'azione tossica dell'alcol sul cuore. I meccanismi fisiopatologici della tossicità cardiaca alcol-correlata sono verosimilmente numerosi e non tutti ben noti.⁴² La quantità di alcol assunto e la predisposizione individuale hanno importanza.⁴³ Un modello sperimentale realizzato nei ratti ha confermato le alterazioni anatomiche e funzionali del cuore intossicato dall'alcol e ha documentato la degenerazione grassa del tessuto miocardico (segno patognomico della miocardiopatia alcolica) e la compromissione della stabilità elettrica dei miocardiociti.⁴⁴

Si possono spiegare con le anomalie dell'attività elettrica le aritmie, in particolare la fibrillazione atriale, che insorgono nei bevitori abituali in seguito a un'assunzione addizionale di alcol e che sono state denominate da P.O. Ettinger e P.J. Regan con il termine di holiday heart syndrome. Questa forma di fibrillazione atriale parossistica di solito si risolve con l'astinenza.^{45,46}

Altri organi e apparati sono esposti al danno da abuso cronico di AE.

Numerose sono le malattie dell'apparato digerente che possono essere riportate all'abuso di alcol come causa o concausa: esofagiti, gastriti, ulcere, epatopatie croniche, pancreati, neoplasie.

In Italia, così come nella gran parte dei Paesi europei, l'alcol costituisce la seconda causa di pancreatite acuta, essendo meno frequente della pancreatite da calcolosi delle vie biliari. Tuttavia vi sono problemi ancora irrisolti nel rapporto tra pancreatiti e alcol. Infatti la possibilità che una pancreatite acuta alcolica si verifichi in assenza di lesioni croniche del pancreas

non può essere esclusa, ma deve essere considerata rara. Nella maggior parte dei casi la pancreatite acuta dell'alcolista è una ricorrenza che si verifica per l'abuso alcolico da parte di un soggetto già affetto da pancreatite cronica.⁴⁷

Anche l'ipotesi che ripetuti episodi di pancreatite acuta alcolica possano evolvere in una pancreatite cronica alcolica non è documentata e gli aspetti istologici orientano più verso una pancreatite cronica sin dall'inizio, che, come già ricordato, può associarsi a ricorrenze con carattere di acuzie.⁴⁷

La pancreatite cronica alcolica, come anche le forme a diversa eziologia (ostruttiva, autoimmune, ecc.), è caratterizzata dalla infiammazione e dalla cicatrizzazione del pancreas, che si realizza in modo progressivo, causando lesioni strutturali irreversibili e danno permanente della funzione sia esocrina sia endocrina. Questi alterazioni morfo-funzionali nella pancreatite cronica alcolica sono riportabili, sulla base di una predisposizione genetica, all'azione tossica dell'alcol, allo stress ossidativo e al danno del sistema immunitario.⁴⁸

La pancreatite cronica alcolica, in rapporto anche alla sua durata, costituisce un forte fattore di rischio per il carcinoma del pancreas esocrino. Ma, dato che comunque la pancreatite cronica è una malattia piuttosto rara, probabilmente meno del 5% di tutti i casi di carcinoma pancreatico può essere causato da una preesistente pancreatite.⁴⁹ In uno studio multicentrico internazionale l'incremento del rischio del carcinoma del pancreas per pancreatiti croniche da cause diverse è stato di 16,5 volte (29/1552 pazienti pari al 2% a fronte di un numero atteso di 1,8).⁵⁰

L'epatopatia alcolica include un'ampia gamma di alterazioni cliniche e istologiche che, iniziando dalla steatosi epatica alcolica, possono evolvere con andamento progressivo, attraverso la steatoepatite alcolica e l'epatite cronica alcolica, sino alla cirrosi epatica alcolica, che può a sua volta essere complicata dal carcinoma epatocellulare.⁵¹

La steatosi alcolica è meno frequente della steatosi non alcolica nella popolazione generale europea e nordamericana. È dovuta all'accumulo di trigliceridi all'interno degli epatociti come conseguenza di un disequilibrio tra l'aumento della loro sintesi da un lato e la ridotta possibilità di essere ossidati o esportati nel torrente ematico attraverso la secrezione di VLDL dall'altro.⁵² Talora, come la steatosi non alcolica, può essere inserita nel quadro clinico complesso della sindrome plurimetabolica.

Quando al danno metabolico dei lipidi indotto dall'alcol si sovrappongono, condizionati per lo più da fattori genetici, fenomeni infiammatori immuno-mediati e alterazioni della permeabilità e del microbioma intestinale, si hanno i fenomeni evolutivi ricordati in precedenza.⁵³

Talora in soggetti con assunzione prolungata di notevoli quantità di AE si può avere un'infiammazione del fegato con quadro anatomico-clinico di acuzie (epatite acuta alcolica), che può evolvere verso un rapido miglioramento o verso un quadro di insufficienza multi-organo.⁵⁴ La mortalità a 1 anno nelle forme gravi può raggiungere livelli del 90% per cui dovrebbe essere presa in considerazione l'opportunità di una minore rigidità nell'indicazione al trapianto di fegato, senza rispettare la regola dei 6 mesi di astinenza.⁵⁵ Peraltro in tempi recenti anche le linee guida dell'EASL suggeriscono che tale regola non debba costituire un criterio assoluto per la selezione dei pazienti con patologia da abuso di alcol da avviare al trapianto.⁵⁶

Manifestazioni patologiche correlabili all'abuso di alcol possono verificarsi anche a carico del sistema endocrino (*pseudo-Cushing's syndrome*), dell'apparato riproduttivo di entrambi i sessi (ridotta fertilità, ipogonadismo), dell'apparato locomotore (osteoporosi), del sistema emopoietico (magacariocitosi con o senza anemia).

Un accenno un po' più dettagliato va fatto al rapporto tra alcol e neoplasie. È stato già detto come la pancreatite cronica e la cirrosi epatica da abuso alcolico possano essere complicate dal carcinoma esocrino del pancreas e dal carcinoma epatocellulare. Nel 2001 un'importante metanalisi, eseguita mediante l'esame delle casistiche di numerosi database internazionali dal 1966 al 2000, ha valutato 235 studi, prendendo in considerazione oltre 117.000 pazienti. Una forte correlazione tra abuso di alcol e incremento del rischio è stata osservata per il cancro del cavo orale, dell'esofago, della faringe e della laringe. Una correlazione significativa, ma più debole, è stata osservata per il cancro dello stomaco, del colon e del retto, del fegato, della mammella e dell'ovaio. Per tutte queste neoplasie l'incremento del rischio si verificava per un consumo di alcol di almeno 25 g/die. Non è stata osservata una correlazione significativa per il cancro del pancreas, del polmone, della prostata e della vescica.⁵⁷

Questi dati sono stati sostanzialmente confermati da un editoriale pubblicato su *Lancet* nel novembre 2017 a commento di un lavoro apparso su *J Clin Oncol* dapprima *online* e poi a stampa nel gennaio 2018.⁵⁸ Nel medesimo editoriale si precisa anche che l'effetto oncogenetico dell'alcol è da ascrivere soprattutto all'acetaldeide, come dimostrato nelle popolazioni asiatiche, nelle quali varianti genotipiche dell'enzima incrementano le concentrazioni dell'aldeide.⁵⁹

Dipendenza alcolica

La dipendenza alcolica è caratterizzata da un comportamento ossessivo che causa un consumo incontrollato di BBAA, che spesso è una consuetudine di tutti i giorni e inizia sin dal mattino. Poiché nei bevi-

tori si determina una progressiva tolleranza all'alcol, vi è necessità che essi assumano quantità sempre maggiori di BBAA per raggiungere lo stato desiderato di soddisfazione.

Non esistono ancora dati ufficiali sul numero soggetti alcol dipendenti italiani. Una stima non ufficiale può essere ottenuta valutando il numero dei soggetti in trattamento nei Servizi di Alcologia pubblici, nonché del numero dei soggetti e delle famiglie che frequentano a scopo riabilitativo i gruppi di auto-mutuo aiuto o le associazioni *no profit* che operano in collaborazione con gli stessi Servizi pubblici o in maniera autonoma.

Secondo i dati forniti dal Ministero della Salute nel 2016 sono stati presi in carico dalle suddette strutture operative (n=496) 71.219 soggetti.³⁹ Dalla loro analisi si deduce che: i) il 27% dell'utenza complessiva è rappresentato da utenti nuovi; la quota restante da soggetti già in carico dagli anni precedenti o che hanno sospeso un trattamento precedente; ii) la distribuzione regionale in Italia documenta che la presenza maschile è maggiore al centro-sud sia per il totale degli utenti sia distinguendo gli utenti per tipologia (nuovi e già in carico o rientrati); iii) la classe modale di età è 40-49 anni (circa il 30% dei soggetti), sia per l'utenza totale che per le due categorie dei nuovi e vecchi utenti; il 75,2% dell'utenza ha un'età compresa tra i 30 e i 59 anni, mentre i giovani al di sotto dei 30 anni rappresentano il 7,9% dei soggetti trattati; i soggetti di età ≥ 60 anni sono il 16,9%; i nuovi utenti sono più giovani degli utenti che hanno sospeso un trattamento precedente; iv) l'utenza femminile è relativamente più anziana di quella maschile (presumibilmente anche per effetto della struttura per età della popolazione generale); tra i soggetti di età < 40 il 26,5% sono maschi e il 21,2% sono femmine; tra i soggetti > 50 anni 43,4% sono maschi e il 48,7% sono femmine; v) nel tempo si è assistito ad un progressivo invecchiamento dell'utenza che ha riguardato i soggetti di tutte le categorie.

Analizzando i programmi di trattamento si osserva che nel 2016: i) il 28,1% degli utenti è stato sottoposto a trattamenti medico-farmacologici in regime ambulatoriale; ii) il 25,5% al counseling rivolto all'utente o alla famiglia; iii) il 5,0% è stato inserito in gruppi di

auto/mutuo aiuto; iv) il 15,3% è stato sottoposto a un trattamento socio-riabilitativo; v) il 2,9% è stato inserito in comunità di carattere residenziale o semiresidenziale; vi) i trattamenti psicoterapeutici sono stati attivati per il 12,1% degli utenti; vii) il ricovero ospedaliero per sindrome di dipendenza da alcol ha riguardato il 3,9% del totale degli utenti rilevati (2,6% in istituti pubblici, 1,3% in case di cura private convenzionate).

Sindrome dell'astinenza da alcol

Il 50% circa dei soggetti alcol dipendenti va incontro, nel caso di una brusca sospensione dell'assunzione di BBAA, alla sindrome dell'astinenza da alcol (SAA).⁶⁰ La SAA si manifesta dopo 6-24 ore dall'ultima assunzione di alcol e può avere aspetti di differente gravità (Tabella 1), che sono classificabili in 3 stadi e richiedono diverse modalità di trattamento.

Sono state elaborate nel corso degli anni alcune scale, di diversa complessità, allo scopo specifico di stabilire la gravità della SAA e di decidere in quale ambiente il paziente debba essere curato.^{62,63} I pazienti più gravi debbono essere assistiti in Unità di Terapia Intensiva, nelle quali può essere assicurato il controllo e la correzione delle alterazioni delle funzioni vitali, dello stato di idratazione, delle anomalie elettrolitiche e delle carenze nutrizionali.⁶⁴ Infatti la SAA grave si associa a un significativo incremento del rischio di morte.⁶⁴ La terapia farmacologica, attuabile anche negli outpatient e nei ricoverati in altre tipologie di strutture assistenziali si fonda sull'impiego delle benzodiazepine.⁶⁵ Altri farmaci sono utilizzati in associazione alle benzodiazepine, o in loro sostituzione in caso di resistenza (baclofene, propofol, ketamina, fenobarbital).⁶⁵

Interazione alcol/farmaci

L'assunzione concomitante di alcol e farmaci può causare rilevanti problemi clinici correlati all'interazione farmacocinetica o farmacodinamica. La natura di queste interazioni è differente in nel caso di assunzione acuta o cronica di alcol ed è influenzata dalla

Tabella 1. Stadi della sindrome dell'astinenza da alcol.

Stadio	Sintomi	Indirizzo terapeutico
1 Lieve	Ansia, tremori, insonnia, cefalea, palpitazioni, turbe gastrointestinali	Terapia ambulatoriale
2 Moderato	Sintomi dello stadio 1 + sudorazione, ipertensione, tachipnea, confusione mentale, lieve ipertermia	Possibile la terapia ambulatoriale
3 Delirium tremens	Sintomi dello stadio 2 + disorientamento, perdita delle capacità di attenzione, allucinazioni visive e uditive, segni di ischemia cerebrale	Ricovero in ambiente clinico

Modificata da: Muncie HL jr et al., 2013.⁶¹

Tabella 2. Principali interazioni tra alcol e farmaci.**Farmaci che possono potenziare gli effetti dell'alcol**

Sedativi, ipnotici, anticonvulsivanti, antidepressivi, ansiolitici, analgesici

Farmaci le cui proprietà farmacologiche possono essere modificate dall'alcol

A) Aumentata attività e/o concentrazione nel sangue	Sedativi, ipnotici, narcotici, antidepressivi, ansiolitici, analgesici, barbiturici, antipsicotici
B) Diminuita attività e/o concentrazione nel sangue	Anticoncezionali orali, anticoagulanti, antibiotici (tetracicline, chinoloni)
C) Instabilità dei livelli del farmaco nel sangue	Antipsicotici, anticonvulsivanti, ipoglicemizzanti orali

Farmaci che possono avere effetti tossici o dannosi per l'interazione con l'alcol

Paracetamolo, altri analgesici-antinfiammatori-antipiretici (anche acido acetilsalicilico), ipoglicemizzanti orali (sulfaniluree), antibiotici, antimicotici (metronidazolo)

Modificata da: Linee guida CREA, 2017.¹⁹

razza, dal sesso, da fattori genetici o ambientali, dall'età.⁶⁶ Gli anziani sono particolarmente vulnerabili, come è documentato dalla validazione dei criteri POSSAMINO (POtentially Serious Alcohol-Medication Interaction in Older adults) elaborati nel Regno Unito dal Project Steering Group, con evidenza di gravi interazioni a carico del sistema nervoso centrale, cardiovascolare, endocrino, muscolo scheletrico e respiratorio; inoltre rilevanti interazioni si possono avere nel corso della terapia di malattie infettive, neoplastiche o immunitarie.⁶⁷

Affrontando il problema da una diversa angolazione nella Tabella 2 vengono indicati quali sono i farmaci le cui interazioni con l'alcol sono più frequenti e quali sono le possibili conseguenze di queste interazioni.

Messaggi chiave

- L'alcolismo è una sindrome patologica causata dall'abuso acuto o cronico di BBAA.
- L'assunzione di BBAA in forti quantità e in tempi brevi può causare lo stato di ebbrezza anche nel bevitore sano, con perdita della capacità di controllo delle sue reazioni in situazioni sia pure abituali, con tendenza a comportamenti aggressivi e con compromissione del rendimento intellettuale e fisico.
- Nello stato di ebbrezza vanno evitate tutte le situazioni potenzialmente pericolose, come la guida dell'auto e dei motocicli, e non debbono essere svolti lavori fisici e intellettuali che richiedono accuratezza.
- Nell'ebbrezza complicata l'impegno neurologico è più marcato con ottundimento della coscienza e rallentamento ideomotorio, sino al coma.
- L'alcolismo cronico, oltre che di disturbi comportamentali permanenti, può essere causa o concausa di malattie a carico di numerosi organi o apparati: apparato cardiocircolatorio, sistema nervoso centrale e periferico, fegato con quadri anatomo-clinici di variabile gravità (sino alla cirrosi), pancreas, sistema endocrino, sistema emopoietico, apparato riproduttivo di entrambi i sessi, apparato locomotore (osteoporosi).

- È documentata la correlazione dell'abuso cronico di BBAA con numerose neoplasie, in particolare a carico del cavo orale, dell'esofago, della faringe e della laringe.
- Il carcinoma epatocellulare è una complicanza della cirrosi epatica alcolica, così come delle cirrosi di altra eziologia; il carcinoma pancreatico che insorge come complicanza della pancreatite cronica alcolica costituisce una modesta percentuale dei casi di carcinoma pancreatico.
- L'alcol può causare dipendenza con compromissione della salute mentale e organica di entità spesso rilevante.
- La sospensione brusca dell'assunzione di BBAA può causare una sindrome da astinenza, anch'essa con possibili conseguenze mentali e organiche di variabile entità.
- Molta attenzione, soprattutto da parte degli anziani, va posta in caso di assunzione contemporanea di BBAA e di alcuni farmaci per uso terapeutico.

Nota conclusiva

La dipendenza da alcol è un problema sociale che richiede innanzitutto l'intervento delle istituzioni pubbliche specificamente dedicate, che possono ottenere soddisfacenti risultati soprattutto nel caso di un'ampia, reciproca collaborazione. L'alcol è una droga, a differenza di altre, di facile reperibilità e di basso costo, per cui i medici del territorio hanno un ruolo importante nella sorveglianza e nella gestione di soggetti noti come consumatori di bevande alcoliche negli intervalli tra gli interventi delle strutture istituzionali preposte o per prassi organizzativa o per abbandono volontario. Lo specialista in Medicina Interna deve collaborare con le strutture istituzionali e territoriali e soprattutto deve avere una funzione diagnostica e terapeutica quando l'abuso di BBAA si manifesta con quadri patologici acuti e cronici di sua specifica competenza.

Bibliografia

1. Cederbaum AI. Alcohol Metabolism. *Clin Liver Dis* 2012;16:667-85.
2. Lee SL, Chau GY, Yao CT, et al. Functional assessment of human alcohol dehydrogenase family in ethanol metabolism: Significance of first-pass metabolism. *Alcoholism Clin Exp Res* 2006;30:1132-42.
3. Lieber CS, DeCarli LM, Matsuzaki S, et al. The microsomal ethanol oxidizing system (MEOS). *Methods Enzymol* 1978;52:355-67.
4. Lieber CS. The discovery of the microsomal ethanol oxidizing system and its physiologic and pathologic role. *Drug Metab Rev* 2004;36:511-29.
5. Levine JA, Harris MM, Morgan MY. Energy expenditure in chronic alcohol abuse. *Eur J Clin Invest* 2000;30:779-86.
6. Lieber CS. Cytochrome P-4502E1: its physiological and pathological role. *Physiol Rev* 1997;77:517-44.
7. Leung TM, Nieto N. CYP2E1 and oxidant stress in alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2013;58:395-8.
8. Gong P, Cederbaum AI. Nrf2 is increased by CYP2E1 in rodent liver and HepG2 cells and protects against oxidative stress caused by CYP2E1. *Hepatology* 2006;43:144-53.
9. GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2018;392:1015-35.
10. Kloner RA, Rezkalla SH. To drink or not to drink? That is the question. *Circulation* 2007;116:1306-17.
11. Daut RA, EF, Ihne J, et al. Tolerance to ethanol intoxication after chronic ethanol: role of GluN2A and PSD-95. *Addict Biol* 2015;20:259-62.
12. Guerri C, Pascual M. Mechanisms involved in the neurotoxic, cognitive, and neurobehavioral effects of alcohol consumption during adolescence. *Alcohol* 2010;44:15-26.
13. Baraona E, Abittan CS, Dohmen K, et al. Gender differences in pharmacokinetics of alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:502-7.
14. Mancinelli R, Vitali M, Ceccanti M. Women, alcohol and the environment: an update and perspectives in neuroscience. *Func Neurol* 2009;24:77-81.
15. Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Società Italiana di Alcolologia. Alcol etilico e gravidanza. Sei sicura? Sitoweb: www.salute.gov.it/imgs/C_17_opuscoliPoster_101_ulteriore_allegato_1_alleg.pdf
16. Berretta P, Minutillo A, Pichini S, et al. Knowledge of gestational alcohol drinking risks: results from a survey among Italian secondary school students. *Ann Ist Super Sanità* 2018;54:90-5.
17. May PA, Hasken JM, Blankenship J, et al. Breastfeeding and maternal alcohol use: Prevalence and effects on child outcomes and fetal alcohol spectrum disorders. *Reprod Toxicol* 2016;63:13-21.
18. Scafato E, Gandin C, Ghirini S, et al. Sito web: <http://www.epicentro.iss.it/AE/apd2014>
19. Sito web: http://nut.entecra.it/648/linee_guida2017.html
20. Scafato E. Sito web: <http://www.epicentro.iss.it/AE/apd18.asp>
21. Wood AM, Kaptoge S. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599,912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet* 2018;391:1513-23.
22. Sesso HD, Cook NR, Buring JE, et al. Alcohol consumption and the risk of hypertension in women and men. *Hypertension* 2008;51:1080-7.
23. Huang C, Zhan J, Liu YJ, et al. Association between alcohol consumption and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in patients with hypertension: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Mayo Clin Proc* 2014;9:1201-10.
24. Huang C, He QQ. In reply - Ethanol should be subjected to a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2015;90:161.
25. Lopez Santi R, Haseeb S, Alexander B, et al. Attitudes and Recommendations of Physicians towards Alcohol Consumption and Cardiovascular Health: A Perspective from Argentina. *Diseases* 2018;6:77-85.
26. Haseeb S, Alexander B, Santi RL, et al. What's in wine? A clinician's perspective. *Trends Cardiovasc Med* 2018 [Epub ahead of print].
27. Biagi M, Bertelli AA. Wine, alcohol and pills: What future for the French paradox? *Life Sci* 2015;131:19-22.
28. Kulashekar M, Stom SM, Peuler JD. Resveratrol's Potential in the Adjunctive Management of Cardiovascular Disease, Obesity, Diabetes, Alzheimer Disease, and Cancer. *J Am Osteopath Assoc* 2018;118:596-605.
29. Weiskirchen S, Weiskirchen R. Resveratrol: How Much Wine Do You Have to Drink to Stay Healthy? *Adv Nutr* 2016;7:706-18.
30. Comporti M, Signorini C, Leoncini S, et al. Ethanol-induced oxidative stress: basic knowledge. *Genes Nutr* 2010;5:101-9.
31. Zakhari S. Overview: how is alcohol metabolized by the body? *Alcohol Res Health* 2006;29:245-54.
32. Guo R, Ren J. Alcohol and Acetaldehyde in Public Health: From Marvel to Menace. *Int J Environ Res Public Health* 2010;7:1285-301.
33. Lieber CS, DeCarli LM, Feinman L, et al. Effect of chronic alcohol consumption on ethanol and acetaldehyde metabolism. *Adv Exp Med Biol* 1975;59:185-227.
34. Ren J, Wold LE. Mechanisms of alcoholic heart disease. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2008;2:497-506.
35. Vonlaufen A, Wilson JS, Pirola RC, Apte MV. Role of alcohol metabolism in chronic pancreatitis. *Alcohol Res Health* 2007;30:48-54.
36. Schoppet M, Maisch B. Alcohol and the heart. *Herz* 2001;26:345-52.
37. Nakamura K, Iwahashi K, Furukawa A, et al. Acetaldehyde adducts in the brain of alcoholics. *Arch Toxicol* 2003;77:591-3.
38. Freeman TL, Tuma DJ, Thiele GM, et al. Recent advances in alcohol-induced adduct formation. *Alcohol Clin Exp Res* 2005;29:1310-6.
39. Relazione del Ministro della Salute al Parlamento sugli interventi realizzati ai sensi della Legge 30.3.2001 N. 125 "Legge Quadro in materia di alcol e problemi alcol correlati". Anno 2017. Sito web: www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_2724_allegato.pdf
40. Sito web: www.iss.it/binary/urpu/cont/Alcol%20e%20lavoro.1145522275.pdf
41. Hammoud N, Jimenez-Shahed J. Chronic Neurologic

- Effects of Alcohol. *Clin Liver Dis* 2019;23:141-55.
42. Mirijello A, Tarli C, Vassallo GA, et al. Alcoholic cardiomyopathy: What is known and what is not known. *Eur J Intern Med* 2017;43:1-5.
 43. Maisch B. Alcoholic cardiomyopathy: The result of dosage and individual predisposition. *Herz* 2016; 41:484-93.
 44. Kryzhanovskii SA, Kolik LG, Tsorin IB, et al. Alcoholic Cardiomyopathy: Translation Model. *Bull Exp Biol Med* 2017;163:627-31.
 45. Ettinger PO, Wu CF, De La Cruz C, et al. Arrhythmias and the 'Holiday Heart': Alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J* 1978; 95:555-62.
 46. Regan TJ. Alcohol and the cardiovascular system. *JAMA* 1990;264:377-81.
 47. Migliori M, Manca M, Santini D, et al. Does acute alcoholic pancreatitis precede the chronic form or is the opposite true? A histological study. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:272-5.
 48. Lee B, Zhao Q, Habtezion A. Immunology of pancreatitis and environmental factors. *Curr Opin Gastroenterol* 2017;33:383-9.
 49. Maisonneuve P, Severi G, Lowenfels AB. Epidemiologia: prevalenza e fattori di rischio. Neoplasie pancreatiche esocrine ed endocrine. *Atti del XXIV Congresso Nazionale AISP (Capri 2000)*; pag 3-7.
 50. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *International Pancreatitis Study Group. N Engl J Med* 1993;328:1433-7.
 51. Teschke R. Alcoholic Liver Disease: Alcohol Metabolism, Cascade of Molecular Mechanisms, Cellular Targets, and Clinical Aspects. *Biomedicines* 2018;6:pii: E106.
 52. Lonardo A, Lugari S. Attualità in tema di NAFLD: dalla definizione ai problemi aperti. Opinioni degli esperti. *Aggiorn@fadoi* 10.12.2018 online.
 53. Dunn W, Shah VH. Pathogenesis of alcoholic Liver Disease. *Clin Liver Dis* 2016;20:445-56.
 54. Im GY. Acute alcoholic hepatitis. *Clin Liver Dis* 2019;23:8-98.
 55. Obed A, Bashir A, Stern S, Jarrad A. Severe acute alcoholic hepatitis and liver transplant: A never-ending mournful story. *Clin Mol Hepatol* 2018 [Epub ahead of print].
 56. European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. J Hepatol* 2018;69:154-81.
 57. Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, Corrao G. A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. *Br J Cancer* 2001;85:1700-5.
 58. LoConte NK, Brewster AM, Kaur JS, et al. Alcohol and Cancer: A Statement of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2018;36:83-93.
 59. Editorial. Alcohol and cancer. *Lancet* 2017;390:2215.
 60. Schmidt KJ, Doshi MR, Holzhausen JM, et al. Treatment of Severe Alcohol Withdrawal. *Ann Pharmacother* 2016;50:389-401.
 61. Muncie HL jr, Yasinian Y, Ogè L. Outpatient Management of Alcohol Withdrawal Syndrome. *Am Fam Physician* 2013;88:589-95.
 62. Sullivan JT, Sykora K, Schneiderman J, et al. Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). *Br J Addict* 1989;84:1353-7.
 63. Elholm B, Larsen K, Hornnes N, et al. A psychometric validation of the Short Alcohol Withdrawal Scale (SAWS). *Alcohol Alcohol* 2010;45:361-5.
 64. Dixit D, Endicott J, Burry L, et al. Management of Acute Alcohol Withdrawal Syndrome in Critically Ill Patients. *Pharmacotherapy* 2016;36:797-822.
 65. Neuman JE, Quan D. Alcohol withdrawal syndrome. *Emerg Med Rep* 2009;30:197-207.
 66. Johnson BA, Seneviratne C. Alcohol-medical drug interactions. *Handb Clin Neurol* 2014;125:543-59.
 67. Holton AE, Gallagher P J, Ryan C, et al. Consensus validation of the POSAMINO (POtentially Serious Alcohol-Medication INteractions in Older adults) criteria. *BMJ Open* 2017;7.

Non-commercial use only

Il paradosso francese; vantaggi e svantaggi presunti o certi sul consumo quotidiano di vino

Silvana Maccariello, Giorgio Ballardini

Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale Infermi, Rimini, Italia

*Presto, portami un bicchiere di vino,
così che possa bagnarmi la mente
e dire qualcosa di intelligente
(Aristofane)*

Introduzione

Il vino è una bevanda alcolica ottenuta dalla fermentazione della *Vitis vinifera*. L'Italia è tra i maggiori produttori al mondo, con la produzione di 46,1 milioni di ettolitri di mosti nel 2017. Secondo l'Istituto Nazionale di Statistica nel 2017 il 65,4% della popolazione di 11 anni o più ha consumato almeno una bevanda alcolica durante l'anno; in particolare, le persone che hanno consumato il vino almeno una volta durante l'anno sono state il 52,6%, mentre il consumo è stato giornaliero nel 19% dei casi. Oggi i maggiori consumatori di vino procapite sono i francesi, seguiti dagli italiani, gli statunitensi, i tedeschi e gli spagnoli.

Conosciuto fin dall'antichità (con studi recenti che lo farebbero risalire già al neolitico) il vino è fonte inesauribile di ispirazione a scrittori e poeti per la sua natura ambigua, distruttiva e rigenerativa; l'interesse e l'apprezzamento nei confronti del vino è andato via via crescendo negli anni, collegandosi a temi molteplici dalla cultura alla sensibilità sociale ed ambientale, dal tempo libero alla salute.

Composizione del vino

Sebbene siano stati identificati oltre 500 costituenti nel vino (di cui 160 esteri), il vino è composto preva-

lentemente da acqua-per oltre l'80%- ed alcol. Il contenuto di alcol, prevalentemente etanolo, varia ampiamente tra i vini (dal 10% al 17%) e dipende dalla concentrazione di zucchero nell'uva, dalla temperatura e dal ceppo di lievito; altri alcoli presenti in minima quantità sono il metanolo (da 0,1 a 0,2 g litro), prevalentemente generato dalla degradazione enzimatica delle pectine e gli alcoli a catena lineare (1-propanolo, 2- metil-propanolo, 2-metil-1-butanolo, 3-metil-1-butanolo).

Gli zuccheri, soprattutto fruttosio e glucosio, fermentano per dare alcol per cui è presente solo la frazione che non ha completato la fermentazione, mentre altri non vanno incontro a fermentazione (arabinosi e xilosio).

Il maggior contributo alle caratteristiche organolettiche del vino è dato dalla presenza e dalla concentrazione dei composti polifenolici, rappresentando uno dei più importanti parametri di qualità del vino.

I polifenoli, famiglia di composti che presentano un anello benzenico sostituito da uno o più gruppi idrossilici, hanno una distribuzione non omogenea nell'uva, essendo contenuti maggiormente nella buccia, nei piccioli e nei semi. La loro concentrazione è inoltre condizionata dalla maturazione del grappolo, dall'esposizione al sole, dalla posizione geografica e dal tipo di terreno. La loro presenza nel vino dipende dal processo di vinificazione, come la macerazione e la fermentazione, che influiscono sull'estrazione dei vari costituenti e pertanto varia significativamente dal tipo di vino, essendo maggiormente rappresentata nel vino rosso che nel vino bianco (0.01% contro 0.2%). I due gruppi fenolici principali presenti nel vino sono i flavonoidi e i non flavonoidi. Tra i flavonoidi, le specie più importanti per reazioni e proprietà sensoriali nel vino sono rappresentate dalle antocianine, i flavanoli ed i flavonoli; di questi ultimi i più abbondanti nel vino sono la quercetina e la mircetina. Molti composti non flavonoidi presenti nel vino sono invece acidi fenolici, che si suddividono in due famiglie, gli acidi idrossibenzoici e idrossicinnamici e in altri derivati fenolici come i tannini e gli stilbeni. Di questi ultimi, il resveratrolo (trans-3-4' 5-tridrossistilbene), una fitoalessina sintetiz-

Corrispondente: Giorgio Ballardini, Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale Infermi, Rimini, Italia.
E-mail: giorgio.ballardini@auslromagna.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2019
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2019; 7(7):61-68

zata da alcuni spermatofiti in condizioni di stress, si trova solo sulla buccia dell'uva e pertanto solo il vino rosso ne contiene quantità sensibili. Altri costituenti del vino sono il glicerolo, la cui presenza e concentrazione contribuisce alla dolcezza, gli acidi organici quali l'acido tartarico, malico e citrico, presenti dallo 0,4 all'1%, e responsabili dell'asprezza ed acidità del vino ed i sali minerali, che derivano dagli acidi organici e sono maggiormente rappresentati dal potassio, il sodio, il magnesio, il calcio e il ferro (nella misura dello 0,2 allo 0,4%). Composti chimici volatili, presenti in tracce, conferiscono specifiche caratteristiche olfattive; questi includono alcoli, aldeidi, esteri, acidi e chetoni. La presenza di solfiti, nella misura da 10 a 200 ppm (limite superiore per i vini italiani) contribuisce alla conservazione del vino.

Consumo lieve, moderato ed elevato di vino

L'assunzione di alcol, se non controllato, è dannosa per la salute e pertanto i governi e gli istituti internazionali hanno creato un'unità di misura definita come *standard drink* per quantificare il consumo di alcool e stratificare il rischio. Tale standardizzazione è inoltre essenziale per gli studi epidemiologici e scientifici. L'organizzazione mondiale della sanità (OMS) definisce una bevanda standard (std) una qualsiasi bevanda alcolica che contenga 10 g di etanolo puro (unità alcolica) fornendo inoltre indicazioni qualitative (in termini di bicchieri di vino, birra, liquori) allo scopo di rendere più comprensibile alla popolazione la quantità di alcol consumata, con la raccomandazione di non superare la quantità giornaliera di 2 std al giorno per l'uomo ed 1 per le donne non gravide, con almeno due giorni di astensione alla settimana.¹ Tuttavia questa definizione non è accettata in tutto il mondo, con un'ampia variabilità da nazione a nazione del contenuto alcolico e dei profili di rischio, con consumi considerati a basso rischio in media di 10-56 grammi al giorno per i maschi e 10-42 grammi al giorno per le femmine.²

Vosboink *et al.*³ definiscono come consumo *leggero* di alcol un consumo inferiore a 1std al giorno, *moderato* da 1-3 std e *elevato* se superiore a 3 std al giorno, dove 1 std è definito da 12 g di etanolo puro.

Si definisce infine come consumo eccessivo episodico (o *binge drinking*) il consumo episodico di almeno 60 g di alcool puro in una giornata.

Il paradosso francese

Il concetto di paradosso francese fu formulato dagli epidemiologi francesi negli anni '80 in seguito all'osservazione di una bassa incidenza di morti per malattia ischemica coronarica nella popolazione fran-

cese nonostante una elevata assunzione di grassi saturi di derivazione animale e colesterolo con la dieta.⁴ Gli studi epidemiologici di Saint Leger e Keys e successivamente il progetto MONICA (*monitoring trends and determinants in cardiovascular disease*) coordinato dalla OMS, confermò la posizione della Francia, in cui il rischio e la mortalità per eventi cardiovascolari era significativamente ridotto rispetto ad altri paesi del nord Europa e dell'America nonostante fattori di rischio cardiovascolari comparabili (fumo di sigaretta, dieta ricca in grassi saturi, sedentarietà), evidenziando un gradiente nord-sud e supponendo alle basi di questo fenomeno che la dieta ed il consumo di vino in questi paesi contribuisce alla riduzione della mortalità per malattie coronariche^{5,6} e postulando che alla base di tale meccanismo protettivo vi fosse un rallentamento del processo aterogenico attraverso un aumento dei livelli plasmatici di HDL-C.⁵ L'espressione *Paradosso francese* venne coniata da Renaud S e colleghi nel 1992 in uno studio pubblicato sul Lancet; in questo articolo controverso, dopo una rivalutazione dei precedenti studi pubblicati, Renaud e de Lorgeril attribuì al consumo moderato di vino rosso, largamente consumato nelle regioni del sud della Francia (89 L di vino rosso all'anno contro i 7,7 L dei britannici), un effetto cardioprotettivo attraverso la riduzione della aggregabilità piastrinica piuttosto che attraverso l'incremento dei valori di HDL-C, che erano sostanzialmente in linea con gli altri paesi considerati. Ancora oggi la Francia è una nazione con una bassa incidenza di morbilità e mortalità per malattie cardiovascolari, con un tasso di mortalità da due a tre volte più basso rispetto agli Stati Uniti, la Gran Bretagna o la Svezia⁷ (rispettivamente 0,8% contro 1,8%, 2,1%, 2,3%) a fronte di un consumo approssimativo di grassi saturi con la dieta di 168 g pro capite al giorno, superiore rispettivamente agli Stati Uniti (155 g/pro capite/giorno) al Regno Unito (134 g/pro capite/giorno) o alla Svezia (126 g/pro capite/giorno) (dati FAO 2003). Il perché la popolazione francese abbia una così bassa incidenza di patologie cardiovascolari nonostante un consumo elevato di grassi saturi è la domanda centrale alla base del paradosso francese. Con lo studio centrale di Renaud e de Lorgeril si dà inizio ad una estensiva ricerca sul vino e sui suoi componenti ed i possibili meccanismi biologici alla base del potenziale effetto cardioprotettivo.

Associazione tra il consumo di vino e patologia cardiovascolare - Studi epidemiologici ed evidenze osservazionali

Una correlazione a forma di J o U, tra il consumo di alcool e la morte per malattie cardiovascolari è stata ben documentata per la prima volta nello studio Framingham⁸ e poi confermata da numerosi altri studi

epidemiologici, dai quali emergeva una relazione inversa fra il consumo di bevande alcoliche (vino, birra e liquori) ed eventi cardiovascolari, senza una significativa differenza tra le bevande e suggerendo pertanto che la riduzione del rischio coronarico derivasse maggiormente dal consumo di alcol in se piuttosto che da componenti specifiche di ciascuna bevanda.⁹⁻¹¹ In una prima revisione sistematica condotta da Rimm e colleghi, i tre studi prospettici più ampi che esaminarono rispettivamente N=87.526 donne; 81.825 uomini e donne; 51.529 uomini, mostrarono una riduzione significativa di eventi cardiovascolari con il consumo moderato di alcol (vino, birra e liquori), senza nessuna significativa differenza fra le tre bevande.¹¹ Dallo studio di coorte danese condotto da Gronbeck *et al.* su una popolazione omogenea di 24.525 uomini e donne emerse una associazione inversa fra il consumo di vino e mortalità cardiovascolare rispetto ai non bevitori (P=0,007) con un rischio più basso di morte rispetto ai non bevitori per tutte le patologie (p<0,001).¹² Il primo supporto ad una evidenza di un maggior effetto cardioprotettivo del vino rosso rispetto alle altre bevande alcoliche emerse dal *Copenhagen City Heart Study* condotto su di una popolazione di 13.285 uomini di età compresa tra i 30 e i 70 anni in cui si evidenziava una riduzione del rischio di morte per

malattie cardiovascolari con assunzioni incrementali di vino (RR di 1 per gli astinenti contro 0,51 per i soggetti che consumavano dai 3 ai 5 bicchieri di vino rosso contro un incremento del RR per i consumatori di liquore-1,34 vs 1 degli astinenti).¹³

In tempi più recenti altri studi osservazionali hanno evidenziato un maggior contributo da assunzioni moderate di vino rosso alla riduzione del rischio cardiovascolare^{13,14} (Tabella 1). Levantesi ed altri nel loro studio su 1248 pazienti arruolati nel Gruppo Italiano per lo studio della sopravvivenza nell'infarto miocardico-GISSI - ha mostrato come il consumo moderato di vino (inferiore o uguale allo 0,5 L/g) si associ ad una significativa riduzione del rischio di eventi cardiovascolari se paragonato ai non bevitori dopo 3,5 anni di follow up.¹⁴ Infine alcuni studi recenti hanno evidenziato una associazione inversa fra il consumo moderato di vino ed incidenza di sindrome metabolica,¹⁵⁻¹⁸ e sul rischio di demenza e di patologie neurodegenerative¹⁹ (Tabella 1).

Evidenze biologiche e sperimentali

Diversi costituenti presenti in natura hanno ricevuto una notevole attenzione da parte dei ricercatori per la loro potenziale attività antiossidante. Si pensa che con-

Tabella 1. Studi sulla correlazione tra vino e malattia cardiovascolare.

No. pazienti	Periodo dello studio	Tipo di alcool	Risultati dello studio	Referenza
1248 pazienti	3,5 anni	Vino ≤500 mL/die	Riduzione del rischio di eventi cardiovascolari e mortalità	Levantesi <i>et al.</i> , 2013
6973 pazienti	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire	1 bicchiere di vino/die	Miglioramento dello stato di salute, riduzione dei sintomi depressivi e dell'infiammazione vascolare	Cosmi <i>et al.</i> , 2015
449 maschi anziani (U.S.) con insufficienza cardiaca prevalente	7 anni	1-2 drink/die (birra, vino, liquori)	Mortalità più bassa, indipendentemente dal tipo di bevanda alcolica	Petrone <i>et al.</i> , 2014
11.470 pazienti di età > di 55 anni con diabete mellito tipo 2	5 anni	0,28 L di birra, 125 mL di vino e 25 mL di liquore	Riduzione del rischio cardiovascolare e di mortalità per tutte le cause	Blomster <i>et al.</i> , 2014
40 individui sani con alti livelli di colesterolo	1 mese	Vino rosso 125 mL/die per donne 250 mL/die per uomo	Miglioramento del rapporto LDL/HDL	Apostolidou <i>et al.</i> , 2015
12 uomini sani di età di 25-39 anni	2 settimane	4 mL/kg di vino rosso/bianco o soluzione etanolica	Effetto cardioprotettivo di un consumo moderato di vino indipendentemente di etanolo	Xanthopoulou <i>et al.</i> , 2017
157 partecipanti sani	12 mesi	Vino rosso/bianco	Sia il vino rosso che il succo di cipolla miglioravano i valori di LDL Il vino rosso sopprimeva il colesterolo totale	Taborsky <i>et al.</i> , 2017
122 pazienti di età superiore ai 30 anni	20 settimane	100 mL di vino rosso per le donne e 200 mL per uomini	Miglioramento del rapporto LDL/HDL	Droste <i>et al.</i> , 2013

sumare una dieta ricca di antiossidanti prevenga o rallenti il processo di aterosclerosi. Tra i componenti bioattivi di particolare interesse nel vino, i polifenoli sono caratterizzati da proprietà antiossidanti e diversi studi ne hanno dimostrato la loro efficacia nelle prime fasi dell'aterosclerosi prevenendo l'ossidazione delle LDL ed i danni ossidativi dell'endotelio.²⁰

Il vino rosso, grazie al processo di fermentazione, presenta nella sua composizione una concentrazione di polifenoli superiore di circa 10 volte quella del vino bianco (approssimativamente da 1800 mg/L a 3000 mg/L) ed è questo il motivo principale per cui viene data una maggiore importanza al primo. Dei molti composti polifenolici contenuti nel vino, il resveratrolo sembra possedere le maggiori proprietà cardioprotettive.

Vi sono pochi studi che confrontano gli effetti cardioprotettivi del vino rosso rispetto al bianco, senza evidenze significative, ed è possibile pertanto che altri composti attivi, diversi dai polifenoli, possano spiegare le basi biologiche degli effetti benefici del vino bianco.²¹

Flavonoidi

I flavonoidi sono antiossidanti naturali inclusi nella famiglia dei polifenoli; sintetizzati solo dalle piante, i flavonoidi sono naturalmente presenti nei vegetali, nella frutta ed in alcune bevande quali il tè ed il vino rosso. L'attenzione da parte della comunità scientifica nei confronti di questi composti risale ad oltre due decenni fa, con i primi studi di Hertog *et al.* che dimostrarono come l'assunzione di flavonoidi, soprattutto quercetina, kampferolo e myricetina (analizzata in terzili) fosse inversamente proporzionale alla mortalità per malattie cardiovascolari ($P=0,015$) e che anche dopo aggiustamenti per età, BMI, fumo di sigaretta, livelli di LDL e HDL, pressione arteriosa, attività fisica, consumo di caffè, dieta, la riduzione del rischio rimaneva statisticamente significativo (0,32 [0.15-0.71]).²²

L'attività antiossidante dei polifenoli può risultare dall'attivazione di diversi meccanismi.

Studi *in vitro* ed *in vivo* dimostrano come i flavonoidi inibiscano la perossidazione delle lipoproteine a bassa densità²³ agiscano sugli endoteli prevenendone la disfunzione e migliorandone la funzione *in vitro* ed *in vivo*,²⁴ siano in grado di attivare l'espressione di numerose proteine indotte dallo stress ossidativo, nonché i recettori dell'adenosina e i meccanismi di sintesi del monossido di azoto. Inoltre, i polifenoli inibiscono fortemente l'ossidazione indotta dal rame i cui ioni reattivi sono stati trovati nelle placche aterosclerotiche e nella ceruloplasmina, suggerendo la loro implicazione nella ossidazione dell'LDL.^{25,26}

I polifenoli contenuti nel vino rosso sono assorbiti efficacemente dagli uomini e si legano alle LDL, proteggendolo dalla ossidazione.²⁷⁻²⁹

I polifenoli sembrano anche in grado di ridurre lo

stress ossidativo dei macrofagi attraverso l'inibizione della ossidasi NADPH, la 15-lipossigenasi, il citocromo p450 e la mieloperossidasi.³⁰

In uno studio del 2005 condotto da Gorelik *et al.* è stato dimostrato il ruolo cruciale del consumo di prodotti alimentari ricchi di antiossidanti dietetici come frutta, verdura e vini rossi durante il pasto. Durante il processo digestivo il pH acido dello stomaco genera idroperossidi lipidici e la co-ossidazione di vitamine alimentari quali la vitamina E, il beta-carotene e la vitamina C. Sia la perossidazione lipidica che la co-ossidazione della vitamina E e del beta-carotene sono state inibite a pH 3 dai polifenoli del vino rosso. In presenza di catechina, un polifenolo presente nel vino rosso, l'acido ascorbico a pH 3 agisce in modo sinergico prevenendo la perossidazione lipidica e la co-ossidazione del beta carotene.³¹ Il vino rosso è inoltre capace di incrementare i livelli di HDL plasmatici, lipoproteina che svolge un ruolo di protezione contro l'aterosclerosi secondo numerosi studi. Nello studio di Perret *et al.* il consumo di vino a 47 g/die era associato ad un aumento del colesterolo HDL e della apolipoproteina AI, ma non dei trigliceridi. Il tasso di esterificazione del colesterolo plasmatico è risultato più elevato (+27%) nei bevitori rispetto ai non bevitori, mentre il tasso di efflusso di colesterolo cellulare nel plasma era identico.³² Nessun beneficio in termini di incremento del tasso di HDL è stato invece dimostrato con l'assunzione di moderate quantità di vino bianco.^{33,34}

La proliferazione e la migrazione delle cellule muscolari lisce (SMC) rappresentano importanti componenti del processo aterogenico e la proliferazione abnorme delle cellule muscolari lisce endoteliali nell'intima delle arterie è un passo importante nel processo di ristenosi.^{35,36}

È stato osservato, su modelli animali nutriti con alte dosi di resveratrolo, una riduzione della iperplasia intimale rispetto ai controlli (4 mg/kg/g nello studio di Zou *et al.*)³⁷ In uno studio in cui cellule muscolari lisce di aorta bovina trattate con terreni di coltura integrati con vino rosso de-alcolizzato, estratto di polifenolo derivato dal vino rosso o resveratrolo a varie concentrazioni fino a 48 ore, è stato dimostrato che la proliferazione di SMC veniva inibita in modo dose-dipendente dal vino rosso e dall'estratto di polifenoli ed inoltre che il resveratrolo inibiva anche la proliferazione della SMC vascolare.

Studi sulla vitalità della SMC dimostravano inoltre che l'inibizione della proliferazione della SMC non fosse il risultato di un effetto citotossico.³⁸ Molti possono essere i meccanismi attraverso cui il vino rosso inibisce la proliferazione vascolare delle cellule muscolari lisce; ad esempio attraverso l'inibizione del fattore di crescita derivante dalle piastrine o attraverso la *down-regulation* dell'espressione del gene della ciclina A.³⁹

I polifenoli, e nello specifico la quercetina ed il re-

sveratrolo, riducono la aggregazione piastrinica⁴⁰ anche se numerosi studi sembrano suggerire un effetto diretto dell'etanolo sulla riduzione dell'aggregabilità piastrinica.⁴¹

Resveratrolo

Considerato il composto fenolico *chiave* alla base del paradosso francese, il trans-resveratrolo (3,5,4'-triidrossistilbene) è contenuto nell'uva e nel vino, nelle mele, nelle arachidi e nella soia. In Giappone e in Cina il tè Itadori rappresenta una grande fonte di resveratrolo naturale. In uno studio condotto in Spagna su 40.685 soggetti di età compresa fra i 35 e i 64 anni, la stima mediana di assunzione di resveratrolo con la dieta è stata di 100 mg/giorno con la maggior fonte rappresentata dal vino (98,4%).⁴²

Il resveratrolo è presente in due isoforme, cis e trans; l'isomero trans rappresenta la forma più attiva biologicamente. Il resveratrolo oggi viene anche sintetizzato chimicamente e biotecnologicamente ed è commercializzato come integratore alimentare.

Molti studi hanno dimostrato come il resveratrolo, al pari degli altri composti fenolici, abbia un ruolo benefico nella prevenzione delle malattie cardiovascolari, svolgendo un ruolo importante sul processo aterogenico ma numerosi studi gli attribuiscono anche altri effetti benefici (riportati nella Tabella 2) tra cui un importante effetto antitumorale. Si pensa che la biodisponibilità di questo composto dipenda dalla matrice alimentare ed uno studio condotto da Ortuno *et al.* ha evidenziato una maggiore disponibilità del resveratrolo in 11 volontari sani dopo l'ingestione di uva piuttosto che dopo l'assunzione di una formulazione sintetica. Molti studi *in vitro* hanno mostrato numerosi effetti benefici del resveratrolo sul processo aterosclerotico (tra cui la prevenzione della formazione dei radicali liberi direttamente o attraverso l'inibizione del NADPH ossidasi, inducendo l'attività della NO sintasi endoteliale, l'inibizione della espressione della proteina chemotattica per i monociti (MCP-1), l'inibizione del TNFα e l'apoptosi delle cellule endoteliali

indotta dall'Angiotensina II (AngII) e in studi condotti su modelli animali, con l'osservazione che il resveratrolo modifichi positivamente noti fattori di rischio cardiovascolari quali il BMI, i livelli di colesterolo, l'insulino-resistenza e la pressione sistolica.

La maggior parte degli studi condotti sugli animali sono stati condotti con un'ampia variabilità di dose giornaliera (da 5 a 100 mg di resveratrolo/kg) in base allo specifico effetto biologico desiderato. I diversi effetti benefici del resveratrolo su una specifica patologia sono strettamente dose dipendente. La dose massima consigliata di resveratrolo è equivalente a 12,5 mg/kg di peso corporeo fino ad un peso di 80 kg, anche se in diversi studi condotti su uomini il resveratrolo è apparso sicuro e ben tollerato a dosi superiori ai 5 g/giorno.

Ad oggi tuttavia l'uso terapeutico di resveratrolo è condizionato dalla sua ridotta biodisponibilità e non è possibile assorbire le dosi terapeutiche raccomandate di resveratrolo bevendo vino, dato che per raggiungere una dose terapeutica dovrebbe essere assunto a dosi da 505 fino a 2762 litri al giorno!

Un altro limite è rappresentato inoltre dal fatto che gli effetti descritti sono ottenuti solo in modelli pre-clinici. Una delle maggiori sfide future sarà quella di determinare se gli effetti osservati sono riproducibili sugli essere umani e per fare questo, appare urgente stabilire gli effettivi dosaggi terapeutici ed ottenere delle formulazioni con migliori proprietà farmacocinetiche. I *trials* dovrebbero essere condotti con formulazioni standardizzate di resveratrolo per permettere il confronto sui risultati ottenuti. Nel lungo termine, questi studi permetteranno di rivelare se le speranze riposte nel resveratrolo siano reali o solo una montatura.

Conclusioni

Il vino fa parte della cultura umana da millenni, servendo funzioni dietetiche e sociali, religiosi e culturali. D'altro canto, il consumo severo di alcol è associato

Tabella 2. Effetti biologici del resveratrolo.

Longevità	Aumenta l'espressione di Sir1 e SIRT1; inibisce l'espressione di INK4a, induce la fosforilazione ossidativa, induce la biogenesi mitocondriale
Tumori	Fattori della trascrizione relati al cancro, induzione di apoptosi e regolazione del ciclo cellulare, proliferazione e differenziazione cellulare
Diabete	Riduce l'insulino-resistenza nel diabete, facilita l'omeostasi del glucosio, migliora la disunzione renale
Malattie neurodegenerative	Migliora le funzioni cognitive e motorie, danni al midollo spinale, livelli di beta amiloide
Effetti cardioprotettivi	Proliferazione e migrazione delle cellule muscolari lisce vasali, proliferazione delle cellule endoteliali dell'arteria polmonare, differenziazione dei fibroblasti cardiaci, aggregazione piastrinica, aritmia indotta dalla riperfusione coronarica
Infiammazione	Infiammazione sinoviale, inibizione NOS e NO, inibizione NFκB

allo sviluppo di numerose patologie e ad un aumentato rischio di morbilità e mortalità per tutte le cause oltre al rischio di dipendenza. L'intossicazione acuta da alcol rappresenta una delle maggiori cause di incidenti stradali e di violenza domestica, rappresentando quindi un problema di salute pubblica oltre che individuale. Un'analisi condotta da Rehm *et al.* mostra come, nel 2004, il 3,8% della mortalità globale fosse associata all'uso di alcol. In Italia nel 2016, sono stati 2579 gli incidenti stradali con lesioni a persone, rilevati dai Carabinieri, per i quali almeno uno dei conducenti coinvolti era in stato di ebbrezza, pari all'8,1% del totale degli incidenti con lesioni (dati ISTAT 2016).

Sebbene vi siano prove crescenti che suggeriscono che l'assunzione moderata di vino rosso possa rappresentare una possibile opzione *terapeutica* per prevenire e addirittura trattare la malattia cardiovascolare, rimangono ancora molti dubbi; è ancora da stabilire se i benefici riportati dalle bevande alcoliche in generale e del vino rosso in particolare, siano influenzati da uno o più fattori confondenti.

Le numerose evidenze a sostegno di possibili benefici terapeutici derivano infatti per lo più da studi osservazionali (incluse meta-analisi di numerosi studi), esposti a inconsistenze metodologiche e a numerosi fattori confondenti quali le diverse modalità di assunzione dell'alcol, i diversi stili di vita e di dieta fra i gruppi confrontati, differenze nei fattori di rischio cardiovascolari e il diverso status socioeconomico. La scelta di intraprendere degli studi clinici prospettici, controllati e randomizzati a doppio cieco, come alcuni hanno suggerito, è molto dibattuta dalla comunità scientifica per le evidenti implicazioni etiche. Nonostante gli studi sperimentali ad oggi disponibili esprimano un potenziale contributo da parte dei costituenti del vino su tutte le fasi del processo aterosclerotico, sono necessarie ulteriori ricerche prima di poter esprimere raccomandazioni certe e legittimamente consigliare agli astinenti di intraprendere una assunzione giornaliera di vino, seppur moderata, a fini terapeutici.

I pazienti che non hanno mai fatto uso di bevande alcoliche non dovrebbero iniziare con lo scopo di ridurre il rischio cardiovascolare, ma dovrebbero adottare delle sicure strategie di controllo del rischio cardiovascolare attraverso la sospensione del fumo, l'esercizio fisico regolare ed il controllo dei fattori di rischio quale l'obesità, l'ipertensione ed il diabete.

Il potenziale beneficio cardiovascolare legato al consumo moderato e costante di vino col pasto deve essere controbilanciato dal possibile effetto negativo dell'alcol su altri disordini, quali il rischio di sviluppare dipendenza o la presenza di cirrosi o il cancro (ad esempio, il tumore al seno per una donna a basso rischio di patologia cardiovascolare). Escluse condizioni che controindichino l'assunzione di bevande alcoliche (minore età, gravidanza, assunzione di farmaci, storia

personale o familiare di dipendenza, malattie mentali) le raccomandazioni del Ministero della salute in accordo con l'OMS raccomandano un consumo di alcol inferiore a 2 standard drink al giorno per l'uomo ed inferiore ad 1 standard drink per la donna non gravida, dove 1 standard drink corrisponde a 12 g di etanolo (un bicchiere piccolo (125 mL) di vino di media gradazione, una lattina (330 mL) di birra di media gradazione, un bicchierino (40 mL) di superalcolico).

Bibliografia

1. Babor TF Higgins-Biddle JC. Brief Intervention for hazardous and harmful drinking: a manual for use in primary care. Geneva: World Health Organisation; 2001.
2. Kalinowski A, Humphreys K. Governmental standard drink definitions and low-risk alcohol consumption guidelines in 37 countries. *Addiction* 2016;11:1293-8.
3. Voskoboinik A, Prabhu S, Ling LH, et al. Alcohol and atrial fibrillation. A sobering review. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2567-76.
4. Richard JL, Cambien F, Ducimetière P. Epidemiologic characteristics of coronary disease in France. *Nouv Presse Med* 1981;10:1111.
5. St Leger A, Moore LF. Factor associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to the consumption of wine. *Lancet* 1979;1:1017-20.
6. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, et al. Myocardial infarction and coronary deaths in the world Health organization MONICA projects Registration procedures event rate and case fatality rates in 38 population from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994;90:583-612.
7. Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992;339:1523.
8. Gordon T, Kannel WB. Drinking and Mortality: The Framingham study. *Am J Epidemiol* 1984;120:97-107.
9. Friedman LA, Kimball AW. Coronary Heart disease mortality and alcohol consumption in Framingham. *Am J Epidemiol* 1986;124:481-9.
10. Yano K, Rhoads GG, Kagan A. Coffee, alcohol and risk of coronary heart disease among Japanese men living in Hawaii. *N Engl J Med* 1977;297:405-9.
11. Rimm EB Klatsky A, Grobbee D, Stampfer MJ. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine or spirits. *BMJ* 1996;312:731-6.
12. Gronbaek M. Type of alcohol consumed and mortality from all causes, coronary heart disease, and cancer. *Ann Intern Med* 2000;133:411.
13. Gronbaek M, Deis A, Sorensen TI, et al. Mortality associated with moderate intakes of wine, beer or spirits. *BMJ* 1995;310:1165-9.
14. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Alcoholic beverage choice and risk of coronary artery disease mortality: do red wine drinkers fare best? *Am J Cardiol* 1993;71:467-9.
15. Rimm EB, Giovannucci EL, Willet WC, et al. Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *Lancet Lond Engl* 1991;338:464-8.

16. Stampfer MJ, Colditz GA, Willet WC, et al. A prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women. *N Engl J Med* 1988;319:267-3.
17. Viera BA, Luft VC, Schmidt MI, et al. Timing and type of Alcohol Consumption and the metabolic syndrome-Elsa Brasil. *PLoS One* 2016;11:e0163044.
18. Tresserra-Rimbau A, Medina-Remon A, Lamuela-Raventos RM, et al. Moderate red wine consumption is associated with lower prevalence of the metabolic syndrome in the Predimed Population. *Br J Nutr* 2001;113: S121-30.
19. Handing EP, Andel R, Kadlecova P, et al. Midlife Alcohol consumption and risk of Dementia over 43 Years of follow up: a population-based study from the Swedish Twin Registry. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015;70: 1248-54.
20. Kaliora AC, Dedoussis GV, Schmidt H. Antiossidanti dietetici nella prevenzione dell'aterogenesi. *L'aterosclerosi* 2006;187:1-17.
21. Bertelli AA. Wine research and cardiovascular disease: instructions for use. *Atherosclerosis* 2010;208:2 97-304.
22. Hertog MG, Feskens EJ, Hollman PC, et al. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease. *Lancet* 1993;342:1007-11.
23. Nidgar SV, Williams NR, Griffini BA, Howard AN. Consumption of red wine polyphenols reduces the susceptibility of low-density lipoproteins to oxidation in vivo. *Am J Clin Nutr* 1998;68:258-65.
24. Perez-Vizcaino F, Duarte J, Andriantsitohaina R. Endothelial function and cardiovascular disease: effects of quercetin and wine polyphenols. *Free Radic Res* 2006;40:1054-65.
25. Ehrenwald E, Chisolm GM, Fox PL. Intact human ceruloplasmin oxidatively modifies low density lipoprotein. *J Clin Invest* 1994;93:1493-501.
26. Abu-Amsha R, Croft KD, Puddey IB, et al. Phenolic content of various beverages determines the extent of inhibition of human serum and low-density lipoprotein oxidation in vitro: Identification and mechanism of action of some cinnamic acid derivatives from red wine. *Clin Sci (Lond)* 1996;91:449-58.
27. Fuhrman B, Aviram M. Flavonoids protect LDL from oxidation and attenuate atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:41-8.
28. Nigdikar SV, Williams NR, Griffin BA, Howard AN. Consumption of red wine polyphenols reduces the susceptibility of low-density lipoproteins to oxidation in vivo. *Am J Clin Nutr* 1998;68:258-65.
29. Fuhrman B, Lavy A, Aviram M. Consumption of red wine with meals reduces the susceptibility of human plasma and low-density lipoprotein to lipid peroxidation. *Am J Clin Nutr* 1995;61:549-54.
30. Fuhrman B, Aviram M. Flavonoids protect LDL from oxidation and attenuate atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:41-8.
31. Gorelik S, Lapidot T, Shaham I, et al. Lipid peroxidation and coupled vitamin oxidation in simulated and human gastric fluid inhibited by dietary polyphenols: Health implications. *J Agric Food Chem* 2005;53:3397-402.
32. Perret B, Ruidavets JB, Vieu C, et al. Alcohol consumption is associated with enrichment of high-density lipoprotein particles in polyunsaturated lipids and increased cholesterol esterification rate. *Alcohol Clin Exp Res* 2002;26:1134-40.
33. Fuhrman B, Lavy A, Aviram M. Consumption of red wine with meals reduces the susceptibility of human plasma and low-density lipoprotein to lipid peroxidation. *Am J Clin Nutr* 1995;61:549-54.
34. Araya J, Rodrigo R, Orellana M, Rivera G. Red wine raises plasma HDL and preserves long-chain polyunsaturated fatty acids in rat kidney and erythrocytes. *Br J Nutr* 2001;86:189-95.
35. Rivard A, Andres V. Vascular smooth muscle cell proliferation in the pathogenesis of atherosclerotic cardiovascular diseases. *Histol Histopathol* 2000;15:557-71.
36. Araim O, Ballantyne J, Waterhouse A, Sumpio BE. Inhibition of vascular smooth muscle cell proliferation with red wine and red wine polyphenols. *J Vasc Surg* 2002;35:1226-32.
37. Zou J, Huang Y, Cao K, et al. Effect of resveratrol on intimal hyperplasia after endothelial denudation in an experimental rabbit model. *Life Sci* 2000;68:153-63.
38. Araim O, Ballantyne J, Waterhouse A, Sumpio BE. Inhibition of vascular smooth muscle cell proliferation with red wine and red wine polyphenols. *J Vasc Surg* 2002;35:1226-32.
39. Iijima K, Yoshizumi M, Hashimoto M, et al. Red wine polyphenols inhibit proliferation of vascular smooth muscle cells and downregulate expression of cyclin A gene. *Circulation* 2000;101:805.
40. Pace-Asciak CR, Hahn S, Diamandis EP, et al. The red wine phenolics trans-resveratrol and quercetin block human platelet aggregation and eicosanoid synthesis: Implications for protection against coronary heart disease. *Clin Chim Acta* 1995;235:207-19.
41. Cordova AC, Jackson LS, Berke-Schlessel DW, Sumpio BE. The cardiovascular protective effect of red wine. *J Am Coll Surg* 2005;200:428-39.
42. Zamora Ros R, Andres Lacueva C, Lamuela Reventos RM, et al. Concentrations of resveratrol and derivatives in foods and estimation on dietary intake in Spanish population: European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Spain cohort. *Br J Nutr* 2008;100:188-96.

Non-commercial use only

Olio e salute: le diverse tipologie in commercio, miti, preconcetti, metodi di cottura, svantaggi e alimentazione sana

Chiara Parodi, Emerenziana Ottaviano

Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia

Introduzione

Nella storia dell'uomo gli oli sono stati impiegati per diversi scopi, in primis quello alimentare ma anche combustibile, cosmetico, medicinale e lubrificante.

Gli oli utilizzati a scopo alimentare sono diversi e facilmente classificabili in base al frutto o al seme da cui originano. In Italia sono comunemente consumati come condimento nei cibi sia crudi che cotti, per friggere e per conservare gli alimenti, oggi più di ieri, quando, soprattutto nelle aree settentrionali, il grasso più utilizzato in cucina era il burro.

Gli oli vegetali si presentano tipicamente nella forma liquida a temperatura ambiente tranne alcune eccezioni come l'olio di palma e l'olio di cocco.

Dal punto di vista chimico si differenziano in base alla composizione in acidi grassi, che a loro volta si possono suddividere in saturi e insaturi. Gli oli insaturi sono quelli che presentano dei doppi legami lungo la catena carboniosa; mentre gli oli saturi sono costituiti da catene carboniose formate unicamente da legami singoli. Gli acidi grassi insaturi sono da preferire rispetto ai grassi saturi grazie ai loro effetti benefici sulla salute cardiovascolare.¹

Le proprietà chimiche degli oli permettono di classificarli ulteriormente in base all'impatto sulla salute umana, infatti questa fonte di grassi è oggetto di numerosi studi scientifici, proprio perché trova grande impiego nella vita di tutti i giorni, a partire dalla vita domestica, alla grande realtà industriale.

Nel mondo vengono variamente utilizzati diversi tipi di olio (Tabella 1) a seconda della presenza sui di-

versi territori delle piante da cui estrarlo. Oggi, con la globalizzazione, la disponibilità è praticamente universale, questo ha favorito la diffusione di oli da coltivazioni non autoctone, con impatto positivo sui prezzi o sugli impieghi industriali, come anche sulla salute, laddove hanno rimpiazzato ad esempio grassi animali. Allo stesso tempo è accresciuta la domanda di olio, talvolta in modo esagerato, con conseguenze negative per l'ambiente.

Storicamente, la prima popolazione che si è occupata di olivicoltura è quella dei Fenici, i quali utilizzavano l'olio in ambito culinario ma anche come combustibile per il riscaldamento e l'illuminazione. Tuttavia, i Romani furono i primi a realizzare gli strumenti che permisero una spremitura efficace dei semi per ottenere olio.

Olio di oliva vergine ed extravergine

L'olio d'oliva è considerato uno dei grassi più salutari da assumere con la dieta. I tipi di olii da olive sono diversi, quello più pregiato dal punto di vista nutrizionale è l'olio extravergine di oliva (EVO), il quale è ricco di composti fenolici. Già nel 2011 la *European Food Safety Authority* (EFSA) ha rilevato i numerosi benefici che si ottengono dal consumo di olio d'oliva ricco in polifenoli, infatti migliora il profilo lipidico e l'insulina resistenza, l'ossidazione lipidica, l'infiammazione e la pressione sanguigna.²

Anche la *Food and Drug Administration*, nel 2004, ha annunciato che il consumo di due cucchiaini al giorno di olio extravergine d'oliva risulta protettivo per il rischio cardiovascolare, senza alterare significativamente l'apporto di calorie con la dieta.

La componente maggiore dell'olio d'oliva è quella degli acidi grassi, in particolare gli acidi grassi monoinsaturi (MUFA) che rappresentano dal 55% all'83% dei grassi totali, i polisaturi (PUFA) dal 4 al 20% e gli acidi grassi saturi dall'8 al 24%.

Gli oli d'oliva presenti sul mercato oggi sono si distinguono in extravergine, vergine e olio d'oliva. L'olio EVO viene ottenuto dal frutto dell'olivo, esclusivamente tramite estrazione meccanica e processi fisici come lavaggio, decantazione, centrifugatura e filtrag-

Corrispondente: Chiara Parodi, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano, Via Antonio di Rudini 8, 20142, Milano, Italia.
Tel.: +39 02 502 23211.
E-mail: chiara.parodi@unimi.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2019
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2019; 7(7):69-76

gio, i quali non alterano in alcun modo il prodotto. Oli ottenuti usando solventi, o sostanza con azione chimica o biochimica, vengono esclusi da questa categoria.

Entrando nel merito della classificazione quindi, l'olio d'oliva viene classificato sulla base del metodo di produzione utilizzato ma anche sui livelli di alcuni importanti parametri chimici (per esempio l'acidità libera espressa come percentuale acido oleico) e su alcuni aspetti organolettici che ne attestano la qualità. Il Reg. CEE n. 2568/91 e le successive modifiche (n. 1513/2001, n. 1234/2007 (Allegato XVI), n. 640/2008 e n. 1348/2013) definiscono i vari tipi di olio ottenuto da olive e i metodi di analisi per la verifica della conformità di un campione alla categoria dichiarata.

Si distinguono in: i) *Olio d'oliva extravergine*: acidità libera $\leq 0,8\%$; gusto perfetto, privo di difetti (la mediana dei difetti deve essere pari a 0 e la mediana del fruttato superiore a 0). Per *fruttato* si intende una sensazione di richiamo all'oliva sana e fresca; ii) *Olio d'oliva vergine*: acidità libera $\leq 2\%$; gusto con qualche difetto (la mediana dei difetti è superiore a 0 e inferiore o pari a 3,5 e la mediana del fruttato è superiore a 0); iii) *Olio d'oliva vergine lampante*: acidità libera $> 2\%$, con caratteristiche non alimentari, ma destinato alla raffinazione; gusto con difetti più o meno evidenti (la mediana dei difetti è superiore a 3,5; oppure, la mediana dei difetti è inferiore o pari a 3,5 e la mediana del fruttato è pari a 0). L'olio lampante deriva dalla spremitura di olive particolarmente scadenti, tanto da essere incomestibile; possiede sapore e odore così sgradevole che necessita di essere trattato industrialmente al fine di eliminare i difetti organolettici e di correggere i valori analitici entro i limiti previsti dalla legge.

Tabella 1. Principali oli in commercio.

Tipo di olio	Tipo di acido grasso predominante
Olio di girasole	Polinsaturi
Olio di mais	Polinsaturi
Olio di arachidi	Monoinsaturi
Olio di semi di colza	Monoinsaturi
Olio di soia	Polinsaturi
Olio extravergine d'oliva	Monoinsaturi
Olio vergine di oliva	Monoinsaturi
Olio di oliva	Monoinsaturi
Olio di semi di lino	Polinsaturi
Olio di semi di sesamo	Monoinsaturi
Olio di noce	Polinsaturi
Olio di nocciola	Monoinsaturi
Olio di cocco	Saturi
Olio di palma	Sauri

Dopo l'estrazione meccanica l'*olio di oliva di sansa* viene estratto con l'aggiunta di solventi chimici, mantenendo ancora un alto tenore di acidi grassi monoinsaturi e alcune caratteristiche dell'olio di oliva vergine.

Quella dell'olivo è una coltivazione tipica dell'area Mediterranea, infatti l'olio d'oliva e le olive da tavola, rivestono un ruolo chiave nell'ambito della dieta mediterranea. La Spagna è il maggior produttore mondiale di olio d'oliva, subito dopo vengono l'Italia (Figura 1) e la Grecia, tuttavia l'Italia gode del primato qualitativo in quanto detiene ben 47 oli di denominazione di origine protetta/Indicazione geografica protetta (Dop/Igp) riconosciuti dall'Unione Europea e ben 533 diverse varietà di olive dai quali si ottiene un olio con percentuali di acido oleico che variano dal 72% all'83%, ben al di sopra dalla media.³

In Italia l'utilizzo dell'olio d'oliva si è diffuso dalla Magna Grecia, soprattutto nelle aree del sud e da lì al resto della penisola. La produzione maggiore è quella pugliese, che può vantare diverse varietà di olive da olio, tra le quali la Coratina, la Ogliarola Salentina e la Leccino.³

Oltre che una grande produzione e consumo, l'Italia vanta anche una forte esportazione del prodotto all'estero e non mancano i riconoscimenti: è recente infatti la notizia per cui l'olio extravergine di oliva italiano è stato promosso a *farmaco* per prevenire l'infarto e le altre malattie del cuore negli Stati Uniti, smentendo quanti vorrebbero tassarlo e marchiarlo con bollini neri e semafori rossi. Lo rende noto la Col-diretti in occasione della Giornata della Riscossa degli oli italiani di tutta Italia, in riferimento all'invito pubblicato dalla *Food and Drugs Administration* (FDA) statunitense ad indicare sulle confezioni degli oli contenenti almeno il 70% di acido oleico che il loro consumo porta benefici cardiovascolari.⁴

Sebbene sia vero che l'olio d'oliva non abbia una vera e propria data di scadenza, non è neppure vero che invecchiando migliora. Con il passare del tempo

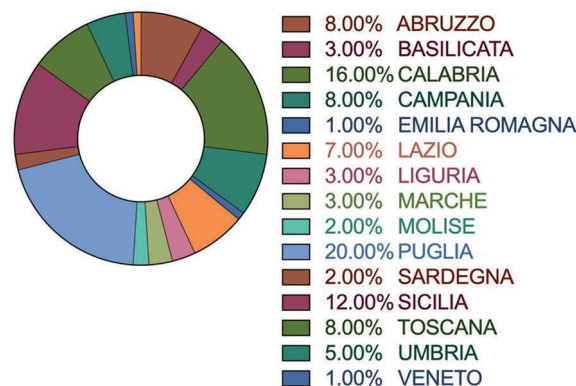


Figura 1. Produzione dell'olio d'oliva in Italia.

si rovinano le proprietà organolettiche. L'olio andrebbe conservato in bottiglie di vetro scure in modo da proteggerlo dalla luce.

Un altro luogo comune dice che l'olio extravergine d'oliva (EVO) non sia adatto per friggere. Al contrario, sarebbe una buona scelta perché è resistente alle alte temperature ma ha un gusto più forte che tende a coprire il sapore dei cibi che friggiamo.

A volte l'olio d'oliva pizzica in gola, ma questo non è indice di acidità, bensì indica che l'olio è stato prodotto da frutti che non avevano raggiunto la maturazione. I lipidi che contengono grassi insaturi e che sono soggetti ad irrancidimento per autossidazione con conseguente formazione di composti dotati del caratteristico odore rancido. La velocità della reazione è maggiore all'aumentare dei doppi legami.

Un altro mito da sfatare riguarda l'olio d'oliva e il suo colore. Un olio più verde non significa che sia di qualità migliore. Il colore dipende da diversi fattori come la lavorazione e il grado di maturazione delle olive.⁵

Olio di mais

L'olio di mais è un olio di semi estratto dal germe del seme di *Zea Mays*, pianta appartenente alla famiglia delle *Poaceae* (le graminacee) originaria del Messico. Questo olio è ricco di acidi grassi polinsaturi sotto forma di acido linoleico, un grasso essenziale appartenente alla serie degli omega-6. Ha un ridotto contenuto in grassi saturi.⁶

Questi oli quindi sono il sottoprodotto della lavorazione su larga scala di cereali, soprattutto per la produzione di amido, che durante il processo produttivo vengono privati della crusca e del germe. A causa della piccola quantità di grassi presenti l'estrazione con solvente è praticamente l'unica tecnica utilizzata industrialmente oggi. Il solvente viene poi facilmente eliminato mediante evaporazione o altre tecniche.⁷ La direttiva Europea 2009/32/CE fissa a 1 mg/kg il residuo massimo di esano che può essere presente nell'olio.⁸

Olio di palma

L'olio del frutto della palma e l'olio di semi di palma sono ricavati dalle palme da olio (*Elaeis quinensis*, *Elaeis oleifera* e *Attalea oleifera*) e hanno alte concentrazioni di acidi grassi saturi. L'olio di palma è ampiamente utilizzato nell'industria alimentare grazie al suo basso costo e per le sue caratteristiche, sempre più sta sostituendo altri grassi tradizionalmente usati in occidente. Si trova in moltissimi prodotti dolciari come creme e prodotti da forno. L'olio del frutto della palma si ottiene dopo aver sterilizzato, snocciolato, cotto e pressato il frutto stesso; l'olio che si ottiene in questo modo si presenta solido a temperatura ambiente, è ricco di beta-carotene ed ha un colore rossastro. Una volta raffinato può essere utilizzato per uso

alimentare soprattutto nelle industrie per la produzione di margarine e cibi lavorati.

L'olio di semi di palma, anche detto olio di palmito, si ricava per l'appunto dai semi che, una volta separati dal frutto vengono essiccati, macinati e pressati e si ottiene una sostanza ricca di acido laurico. Quest'olio è ampiamente usato nell'industria dolciaria.

Recentemente l'olio di palma è stato ampiamente criticato, soprattutto nei paesi occidentali, a causa dei suoi presunti effetti negativi sulla salute. Tuttavia, non ci sono studi che dimostrino specifici effetti negativi correlati al suo consumo e sembra non essere più dannoso di altri grassi saturi comunemente usati nell'industria alimentare. Secondo le linee guida internazionali, una dieta bilanciata prevede un'assunzione di acidi grassi inferiore al 10% dell'energia totale. Seguendo queste indicazioni non esistono evidenze che prevedano un effetto negativo del consumo dell'olio di palma sulla salute umana, in particolare su malattie cardiovascolari o rischio di cancro.⁹

Acquistare un prodotto che riporta sull'etichetta l'assenza di olio di palma non garantisce che stiamo acquistando un prodotto sicuro o di migliore qualità.

Non ci sono peraltro evidenze che l'olio di palma sia nocivo per i bambini. Acido palmitico è presente anche nel latte materno ed è importante per l'alimentazione infantile.¹⁰

Olio di cocco

L'olio di cocco è da molto tempo un importante olio commestibile per l'industria alimentare e viene normalmente classificato come un olio laurico, un olio tropicale o un grasso da pasticceria.¹¹ Il prodotto commerciale è raffinato, sbiancato e deodorato.¹² La produzione di olio di cocco è in aumento in tutto il mondo. Nel 2010 sono stati prodotti 3,5 milioni di tonnellate, i principali produttori sono le Filippine, l'Indonesia e l'India.¹³ Il consumo negli Stati Uniti è elevato, tuttavia è inferiore a quello registrato nell'Unione europea.

Uno dei vantaggi dell'olio di cocco è la sua resistenza all'ossidazione e alla polimerizzazione, che lo rende un olio stabile per la cottura. Ad esempio, è adatto per la frittura superficiale monouso, sebbene non sia consigliato per la frittura continua a causa del suo basso punto di fumo, che può portare alla produzione di sostanze potenzialmente cancerogene in caso di surriscaldamento.¹⁴

A causa del suo alto contenuto di acidi grassi saturi (92%), l'olio di cocco è sempre stato classificato, insieme al burro, all'olio di palma e ai grassi animali, come fonte di grassi saturi da consumare in modeste quantità nella dieta.

Alcuni studi sugli animali affermano che l'olio di cocco vergine aumenta il colesterolo HDL (HDL-C), ma le prove per questo e per molte indicazioni sulla

salute relative all'olio di cocco sono limitate.^{15,16} Per mantenere una maggior quantità di composti quali fitosteroli, tocotrienoli e tocoferoli, l'olio di cocco vergine viene prodotto con tecniche che consentono di mantenere una temperatura controllata al contrario di quanto avviene per la produzione di olio di cocco raffinato che risulta povero di queste sostanze (contiene circa 6 mg per 100 g di prodotto).^{17,18} Il contenuto di acidi grassi saturi è circa il 92% e supera quello del burro. Tuttavia, una revisione di diversi studi osservazionali indica che l'olio di cocco porta ad un aumento di colesterolo LDL più degli oli vegetali ma meno rispetto al burro. Non è però raccomandata un utilizzo di questo olio per migliorare il profilo lipidico.

Altri studi clinici suggeriscono che il suo consumo possa portare ad un aumento del colesterolo LDL^{19,20} e ad una riduzione dei livelli di lipoproteina a, variazioni correlate ad un aumentato rischio cardiovascolare.

I risultati di questi studi sono ancora controversi.

Olio di arachidi

L'olio di arachide è composto per circa il 50% da grassi monoinsaturi, circa il 30% da polinsaturi e circa il 20% di grassi saturi, simile alla composizione dell'olio di oliva. I grassi polinsaturi presenti sono per la maggior parte omega-6 (acido linoleico). L'olio di arachide raffinato ha un punto di fumo molto alto, di circa 226°C, e questa caratteristica lo rende adatto alla frittura (~180°C).

Olio di semi di girasole

L'olio di semi di girasole ha una composizione con una prevalenza di acidi grassi polinsaturi in particolare acido linoleico. Questo olio è molto ricco in vitamina E. Non è indicato tra i migliori per friggere poiché ad alte temperature può formare grassi trans dannosi per la salute. In cucina andrebbe utilizzato quello prodotto con spremitura a freddo.

Olio di semi di lino

I semi di lino, sempre più diffusi sulle tavole degli italiani, vengono consumati in insalata o nello yogurt ma da questi se ne può ricavare anche un olio preziosissimo, ottenendo in entrambi i casi, numerosi benefici.

Sia i semi che l'olio contengono una grande dose di omega 3 e di omega 6 che risultano avere proprietà terapeutiche per la circolazione del sangue e sul cuore. Si tratta di un alimento che ha proprietà antinfiammatorie e si dimostra utile per alleviare o prevenire molti disturbi. È alleato dell'intestino, dell'apparato urinario, agisce contro le dermatiti e molto altro ancora. Efficace contro i radicali liberi, l'olio di semi di lino è una fonte di antiossidanti perfetta da assumere regolarmente, nonché di minerali ed è anche un buon rimedio per ridurre il colesterolo.²¹

Proprio per il suo alto contenuto in omega 3, si tratta di una sostanza davvero molto fragile, infatti irrancidisce facilmente sia per effetto della luce che della temperatura. L'ideale è acquistarlo spremuto a freddo e usato crudo, magari per condire verdure, carne, pesce o insalata.

L'olio di semi di lino non piace a tutti, per questo molte persone preferiscono continuare a consumare l'olio di oliva o altri analoghi. Il suo gusto infatti è molto forte.

Metodi di cottura

Idealmente, gli oli andrebbero sempre consumati a crudo e aggiunti quindi a fine cottura. La cottura degli oli e grassi in generale determina diverse reazioni, riduce il contenuto di acidi grassi essenziali e di vitamine, e si associa una ridotta digeribilità dell'alimento.

Frittura

La frittura è un metodo di cottura ampiamente utilizzato che rende diversi cibi molto appetibili. Durante la frittura l'olio andrebbe mantenuto a temperature molto alte (circa 180°C), queste temperature aumentano la viscosità dell'olio perché aumenta la formazione di polimeri. È importante che la temperatura rimanga alta durante la cottura in modo da permettere la rapida formazione della crosta così che sia limitata l'evaporazione dell'acqua dall'alimento, ma prestando attenzione a non raggiungere temperature eccessive che porterebbero a bruciare gli alimenti né abbassare troppo la temperatura che porterebbe ad un maggior assorbimento dell'olio da parte dell'alimento.

Lo sfrigolamento non è l'olio che bolle, è l'acqua che evapora dall'alimento. Le patatine restano molli perché non cuociono abbastanza rapidamente, non si forma bene la crosta e si svuotano troppo d'acqua.

Si fa la panatura a quegli alimenti che non hanno una composizione tale da formare una crosta.

Durante la frittura si formano moltissimi composti volatili e non volatili che rendono l'alimento desiderabile o meno, alcuni di questi composti risultano nocivi.

Per minimizzare la degradazione dell'olio durante la frittura è importante la scelta dell'olio che si utilizza, bisogna usare acciaio inossidabile perché la presenza di metalli nell'olio riduce l'energia di attivazione delle reazioni di ossidazione, occorre evitare di salare sull'olio, e gli alimenti devono essere totalmente immersi.

Esistono diversi criteri che portano alla scelta di un ottimale olio per friggere tra cui un'elevata stabilità all'ossidazione, un buon valore nutrizionale, un elevato contenuto di acido oleico, basso contenuto di acido linoleico, un basso punto di fusione e un elevato

punto di fumo. Il *punto di fumo* è la temperatura alla quale un olio comincia a produrre fumo. Minore è la quantità di acidi grassi liberi presenti nell'olio maggiore sarà il suo punto di fumo. Utilizzare ripetutamente lo stesso olio porta ad un abbassamento del punto di fumo (Tabella 2).

Non esiste l'olio migliore per friggere ma sicuramente l'olio d'oliva è un'ottima scelta grazie al suo elevato contenuto di acido oleico. Un'altra scelta adeguata può essere l'olio di arachidi che ha un'alta resistenza che lo rende ideale per una buona frittura.²² Gli oli di semi di girasole, mais e soia tendono a deteriorarsi facilmente se esposti alle alte temperature.

Gli acidi grassi a corta catena sono da evitare perché hanno un punto di fumo più basso e l'olio viene assorbito di più dall'alimento.

La qualità della frittura è ottimale con un olio che ha già fritto un pochino. Infatti, la prima frittura non è mai perfetta.

Oliocottura

Un altro metodo di utilizzo dell'olio in cucina, oltre a quello a crudo come condimento, è l'olio cottura. Questa tecnica prevede di immergere completamente gli alimenti in olio e di cuocere con tempi di cottura molto lunghi per permettere agli alimenti di trattenere tutti gli aromi e profumi grazie alla barriera formata dall'olio al loro esterno.

L'alimento viene immerso completamente in olio caldo che mantiene una temperatura tra i 40° e gli 80°C. Con questo metodo è possibile cuocere diversi tipi di carni e pesci.

ConsERVE

La necessità di conservare gli alimenti il più a lungo possibile si è manifestata fin dall'antichità, quando le stagioni condizionavano la disponibilità degli alimenti. I metodi di conservazione sono diversi.

In generale, *le conserve sono preparazioni alimentari confezionate in contenitori a chiusura ermetica che subiscono trattamenti termici che ne permettono la stabilizzazione e la conservazione per lunghi pe-*

Tabella 2. Punto di fumo dei vari oli.

Oli	Punto di fumo
Palma	232°C
Arachide	226°C
Oliva	210°C
Cocco	176°C
Olio extravergine d'oliva	160°C

*riodi a temperatura ambiente. Generalmente si distinguono in conserve acide e non acide.*²³

È importante conoscere le buone regole per la preparazione delle conserve così da evitare una possibile contaminazione degli alimenti con agenti patogeni.

Particolarmente importante è l'igiene personale che risulta essere la prima fonte di contaminazione. Inoltre, bisogna scegliere un contenitore appropriato alla quantità e che sia perfettamente pulito e lavato. Scegliere accuratamente prodotti di stagione che abbiano un giusto grado di maturazione e lavarli accuratamente prima di scottarli in acqua bollente. A questo punto sarà possibile procedere con il riempimento dei contenitori, accuratamente sanificati, senza mai riempirli fino all'orlo. Alcune conserve necessitano di un ulteriore trattamento termico, la pastorizzazione.

Altri tipi di conserve invece non prevedono alcun tipo di trattamento termico, come la salagione che può essere effettuata con due metodi: la salamoia (soluzione di acqua e sale) e a secco (es. acciughe sotto sale). Questa tecnica prevede l'utilizzo di una grande quantità di sale, composto igroscopico che penetra lentamente nell'alimento ed elimina l'acqua dagli alimenti, non permettendo la sopravvivenza e riproduzione dei microrganismi. Questo metodo veniva utilizzato fin dall'antichità per conservare la carne.

È importante prestare attenzione durante la preparazione di una conserva per evitare intossicazioni alimentari anche molto gravi come ad esempio il botulismo. *Clostridium botulinum* è un batterio anaerobio e produce una tossina che provoca gravi disturbi gastrointestinali e quadri neurologici di paralisi che possono portare alla morte.

Oli di origine animale

Nonostante gli oli di origine vegetale siano maggiormente impiegati sia in ambito alimentare che cosmetico, è facile trovare sul mercato anche oli di origine animale, i quali vengono impiegati per lo più come integratori.

Olio di fegato di merluzzo

Si tratta di un olio estratto dal fegato di merluzzi dell'Atlantico, comunemente consigliato come integratore, poiché molto nutriente.

È infatti considerata la migliore fonte di acidi grassi omega 3 (EPA e DHA) e contiene quantità rilevanti di vitamina A e vitamina D. L'esatta concentrazione di nutrienti dipende dalla specie di pesce da cui l'olio deriva.

Il primo uso in medicina di questo olio risale al 1789, quando venne impiegato per la prima volta per il trattamento di reumatismi e più tardi, nel 1824 contro il rachitismo, solo dai primi del '900 ha preso piede

come integratore per bambini al fine di prevenire rachitismo e tutte le patologie legate alla carenza di vitamina D.

Ad oggi l'olio di fegato di merluzzo è considerato una fonte di nutrienti importante con numerose proprietà terapeutiche, per l'artrite, ad esempio, ma anche in generale per le infiammazioni o per il benessere cardiovascolare, per rigenerare pelle, unghie, capelli danneggiati e per il mantenimento delle strutture oculari, in particolare la macula. Ciò nonostante non ci sono sufficienti evidenze scientifiche che supportino queste proprietà. Quel che è certo è che questo olio è ricco di omega 3 che hanno riconosciute proprietà benefiche per l'organismo e per il sistema immunitario. L'assunzione di omega 3 è consigliata anche durante regimi dietetici dimagranti poiché l'introito di grassi stimola la sensazione di sazietà a livello nervoso e scegliere questi *grassi salutari* risulta anche benefico per mantenere sotto controllo i livelli di zuccheri nel sangue.²⁴

L'olio di Krill

Recentemente l'olio di Krill è emerso come potenziale alternativa per la supplementazione di acidi grassi della serie omega 3.

I Krill sono minuscoli crostacei che vivono in fondo agli oceani e costituiscono la maggiore fonte alimentare per molte specie marine. Si trovano soprattutto nei mari dell'Antartico. Come l'olio di pesce, il Krill è ricco in omega 3 che sono la fonte naturale di acido eicosapentenoico (EPA) e acido docosaesaenoico (DHA). La forma molecolare di questi ultimi riveste un ruolo chiave in questo integratore, infatti EPA e DHA che si trovano nell'olio di Krill sono incorporati in fosfolipidi, a differenza di quelli dell'olio di pesce che si presentano normalmente come trigliceridi o etil-esteri. Questa differenza che sembrerebbe prettamente chimica, ha in realtà un'importante ripercussione sulla biodisponibilità degli EPA DHA, coinvolti nel benessere cardiovascolare.

L'effetto benefico cardiovascolare degli omega 3 è largamente documentato. Per gli individui che non raggiungono un introito adeguato di questi acidi grassi, l'integrazione con oli di questo tipo potrebbe risultare una valida alternativa.

Ad oggi l'unico vantaggio documentato dell'olio di krill rispetto a quello di fegato di merluzzo, sembra essere la praticità nell'assunzione delle capsule, più piccole e quindi più gradite.²⁵⁻²⁹

Conclusioni

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) circa un terzo delle malattie cardiovascolari e tumori potrebbero essere evitati seguendo una sana ed equilibrata alimentazione. L'organismo ha bisogno di

tutti i tipi di nutrienti per rendere possibili i processi fisiologici nel nostro organismo.

Una dieta *giusta* prevede anche l'assunzione di adeguata quantità di grassi che sono costituenti fondamentali delle nostre cellule, del nostro organismo, sono importanti precursori degli ormoni steroidei e soprattutto rappresentano la più importante fonte di riserva energetica.

Le linee guida suggeriscono un introito giornaliero i grassi totale pari al 20-35% dell'energia totale della dieta. Di questi, i grassi saturi dovrebbero rappresentare meno del 10% e i polinsaturi il 5-10%.

L'olio extravergine d'oliva è elemento fondamentale nella dieta mediterranea. La dieta mediterranea viene indicata a livello mondiale come un modello di alimentazione sana ed equilibrata da seguire e che previene le malattie cardiovascolari.

Bibliografia

1. Williams CM. Beneficial nutritional properties of olive oil: implications for postprandial lipoproteins and factor VII. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2001. 11:51-6
2. López-Miranda J et al. Olive oil and health: summary of the II international conference on olive oil and health consensus report, Jaén and Córdoba (Spain) 2008. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010. 20(4):284-94.
3. <http://www.internationaloliveoil.org>.
4. <https://www.coldiretti.it/salute-e-sicurezza-alimentare/lolio-extravergine-promosso-a-farmaco-negli-usa>.
5. <https://www.zucchi.com/magazine/il-punto-di-vista/lolio-invecchiando-migliora-e-altri-miti-da-sfatare/>.
6. <https://www.humanitas.it/enciclopedia/alimenti/condimenti>
7. <http://bressaninilescienze.blogautore.espresso.repubblica.it/2016/11/14/per-fare-un-olio-ci-vuole-un-semeo-un-frutto-gli-oli-spiegati-bene-2/>
8. Direttiva 2009/32/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio. Per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri riguardanti i solventi da estrazione impiegati nella preparazione dei prodotti alimentari e dei loro ingredienti. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea*, 23 aprile 2009.
9. Marangoni F, Galli C, Ghiselli A et al. Palm oil and human health. Meeting report of NFI: Nutrition Foundation of Italy symposium. *Int J Food Sci Nutr* 2017;68 (6):643-655.
10. <http://www.oliodipalmasostenibile.it/i-falsi-miti-sullolio-di-palma-sfatati-dalla-scienza/>.
11. O'Connor CJ, Devi Lal SN, Bulley C. Handbook of Australasian Edible Oils. 2007 Auckland: Oils and Fats Specialist Group of the New Zealand Institute of Chemistry.
12. Marina A, Che-Man Y, Nazimah S, et al. Chemical properties of virgin coconut oil. *J Am Oil Chem Soc.* 2009; 86:301-307.
13. Gunstone FD. Lauric oils. *Lipid Technol.* 2010; 22:168.
14. Srivastava S, Singh M, George J, et al. Genotoxic and carcinogenic risks associated with the dietary consumption of repeatedly heated coconut oil. *Br J Nutr.* 2010; 104:1343-1352.

15. Cardoso DA, Moreira AS, de Oliveira GM, et al. A coconut extra virgin oil-rich diet increases HDL cholesterol and decreases waist circumference and body mass in coronary artery disease patients. *Nutr Hosp* 2015; 32:2144.
16. Nevin KG, Rajamohan T. Beneficial effects of virgin coconut oil on lipid parameters and in vitro LDL oxidation. *Clin Biochem* 2004; 37:830.
17. Marina AM, Che Man YB, Nazimah AH. Chemical properties of virgin coconut oil. *J Am Oil Chem Soc* 2009; 86:301.
18. Dauqan EMA, Sani HA, Abdullah A, et al. Fatty acids composition of four different vegetable oils (red palm olein, palm olein, corn oil and coconut oil) by gas chromatography. 2nd International Conference on Chemistry and Chemical Engineering, Chengdu, China, 2011.
19. Nicolosi RJ, Rogers EJ. Regulation of plasma lipoprotein levels by dietary triglycerides enriched with different fatty acids. *Med Sci Sports Exerc* 1997; 29:1422.
20. Stucchi AF, Terpstra AH, Nicolosi RJ. LDL receptor activity is down-regulated similarly by a cholesterol containing diet high in palmitic acid or high in lauric and myristic acids in cynomolgus monkeys. *J Nutr* 1995; 125:2055.
21. <https://www.inran.it/semi-di-lino/18203/>.
22. www.fondazioneveronesi.it
23. Anniballi F, Auricchio B, Calvetti F et al. Linee guida per la corretta preparazione delle conserve alimentari in ambito domestico. Ministero della Salute, Roma, 2014.
24. <https://www.medicalnewstoday.com/articles/270071.php>.
25. Backes JM and Howard PA. Krill Oil for Cardiovascular Risk Prevention: Is It for Real? *Hosp Pharm*. 2014; 49(10): 907–912.
26. Nevin KG, Rajamohan T. Beneficial effects of virgin coconut oil on lipid parameters and in vitro LDL oxidation. *Clin Biochem* 2004; 37:830.
27. Müller H, Lindman AS, Blomfeldt A, et al. A diet rich in coconut oil reduces diurnal postprandial variations in circulating tissue plasminogen activator antigen and fasting lipoprotein (a) compared with a diet rich in unsaturated fat in women. *J Nutr* 2003; 133:3422.
28. Eyres L, Eyres MF, Chisholm A, Brown RC. Coconut oil consumption and cardiovascular risk factors in humans. *Nutr Rev* 2016; 74:267.
29. <http://www.journals.cambridge.org/bjn>

Non-commercial use only

La nutrizione nell'anziano fragile

Roberto Risicato,¹ Massimo Rondana²

¹UOC Medicina Interna, P.O. E. Muscatello, Augusta (SR), ASP Siracusa; ²UO di Medicina, Ospedale di Spilimbergo (PN), AAS 5 Friuli Occidentale, Italia

La malnutrizione nell'anziano è un problema troppo spesso sottostimato soprattutto se consideriamo la sua reale diffusione e le conseguenze indesiderate che può generare. Di fatto essa può essere considerata una vera e propria *malattia*, che non fa distinzioni fra uomini e donne ed ha un'incidenza decisamente rilevante tanto che all'incirca un soggetto su tre ne è colpito o rischia di esserlo.

Tale patologia infierisce soprattutto sui pazienti ricoverati in ospedale in generale ed in particolare sugli anziani che vengono trasferiti in RSA oppure che fanno ritorno in Casa di Riposo, dopo un ricovero Ospedaliero per patologia acuta o cronica riacutizzata.

Gli anziani malnutriti vanno più facilmente incontro ad ammalarsi nuovamente e quindi a ricadere nel breve periodo post ricovero/episodio acuto o di riacutizzazione, implementando così il numero e la qualità delle complicanze. Tutto ciò genera rientri frequenti, ravvicinati, degenze ospedaliere più lunghe durante le quali tra l'altro il rischio di contrarre infezioni rispetto a chi si alimenta correttamente viene ad aumentare in modo esponenziale.

Indipendentemente dalle cause (cattive abitudini alimentari, problemi psicologici, disturbi fisici e malattie), nella terza età la malnutrizione porta a un generale indebolimento dell'organismo e delle difese immunitarie che sommati al naturale incremento di patologie dovuto all'avanzare dell'età fa sì che l'anziano diventi sempre più *Fragile*.

Nelle strutture di ricovero (Reparti Ospedalieri, Case di Riposo, RSA) sta ovviamente al personale sanitario/medico riconoscere il problema e trovare le adeguate soluzioni. Per l'anziano che vive in famiglia

è invece il *Caregiver*/Medico di Medicina Generale che devono porre attenzione a determinati segnali e procedere con le soluzioni adeguate.

Il primo degli allarmi da prendere in considerazione è un lento ma graduale *calo di peso* tanto che risulta sufficiente una riduzione del 5% nell'arco di tre-sei mesi (quindi 3 kg in un soggetto di 60 kg) per far sospettare la presenza di uno stato nutrizionale insufficiente.

Di conseguenza a ciò risulta estremamente opportuno far pesare almeno una volta al mese l'anziano a domicilio (Casa, Casa di Riposo, RSA). Il secondo segnale d'allarme è l'*inappetenza*, per la quale basta ovviamente fare attenzione agli eventuali avanzi nel piatto e le quantità di cibo assunte ai pasti che possono essere eccessivamente ridotte dallo stesso anziano. L'inappetenza spesso è anche legata a fenomeni di solitudine e di depressione situazioni le quali condizionano negativamente le abitudini alimentari, portando l'anziano a mangiare in maniera scorretta, non soddisfacente in una sorta di spirale negativa per cui segue una dieta ipocalorica proprio come compensazione di una condizione che psicologicamente non lo soddisfa. Cercare la gratificazione negli alimenti dolci è un comportamento comune, che diventa ancora più frequente nella terza età e può favorire la comparsa del diabete o peggiorare una situazione già presente. In modo più specifico il rischio che si abbia un'alimentazione troppo ricca di zuccheri e di grassi e povera di proteine, specie se il soggetto è poco attivo, genera un quadro di *Obesità Sarcopenica* condizione che notoriamente aumenta il rischio di andare incontro a complicanze, peggioramento di malattie già esistenti in quanto essa stessa *Malnutrizione*.

In alcuni casi la Malnutrizione nell'Anziano Fragile è conseguenza diretta di specifici problemi presenti frequentemente nella persona anziana, a partire da una masticazione complicata. La presenza di protesi dentarie e ancor peggio l'assenza di alcuni elementi finiscono inevitabilmente per condizionare l'alimentazione, con il rischio di preferire sempre e solo determinati alimenti *molli* o liquidi che da soli non sono in grado di apportare tutti i nutrienti necessari alla *Buona Salute*. Tipico è il caso di chi a cena assume sistematicamente ed esclusivamente una tazza

Corrispondente: Roberto Risicato, Direttore UOC Medicina Interna, P.O. E. Muscatello Augusta (SR), ASP Siracusa, Italia.
Tel./Fax: +39.0931989099.
E-mail: r.risicato@inwind.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2019
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2019; 7(7):77-78

di latte o una minestrina, che non rappresentano un pasto completo.

Alterazioni della deglutizione (disfagia orofaringea) possono essere alla base di un'insufficiente nutrizione. Il problema è molto diffuso tra i pazienti con patologie neurodegenerative, tanto che riguarda oltre l'80% e discretamente frequente negli anziani fragili (45% circa). La disfagia orofaringea si associa al rischio di disidratazione e polmonite da aspirazione che aggravano l'aspetto di Malnutrizione. Risulta quindi fondamentale riconoscere precocemente segni e sintomi per attuare un intervento nutrizionale appropriato, che parte dal modificare la consistenza della dieta rispettando comunque le necessità nutrizionali del soggetto anziano, passa attraverso la fortificazione dei pasti e l'eventuale integrazione con prodotti specifici ed eventualmente approdare in ultima istanza alla Nutrizione Artificiale.

Oltre ai cibi solidi va poi fatta attenzione agli ali-

menti liquidi, anche perché negli anziani è frequente la tendenza a bere meno del dovuto e considerare l'assunzione di minestre, zuppe, cibi frullati quali succedanei del reale *fabbisogno idrico* che risulta essere di circa 1,5-2 litri di acqua al giorno, oltre a quella già contenuta negli alimenti. In pratica l'anziano deve assumere 6-8 bicchieri di acqua nell'arco della giornata, anche aromatizzata con tè, camomilla o tisane facendo attenzione all'aggiunta di zucchero per non eccedere poi nell'apporto calorico.

In conclusione dobbiamo intervenire in tempo utile nell'anziano fragile prima che subentri una forma di *cachessia refrattaria* che dal termine stesso fa capire l'ineluttabilità della sua evoluzione e l'inutilità di trattamenti futili, aggressivi che tendono unicamente, se perpetrati fuori tempo massimo, a sostenere false illusioni nei parenti e generare dannosi scontri con una Sanità che deve tendere al *bene del paziente*.

Anoressia: lo stato dell'arte

Gianluca Tenconi

Medicina Interna 2, Ospedale Villa Scassi ASL3 Liguria, Genova, Italia

Introduzione

L'anoressia nervosa (AN) è la più comune causa di perdita di peso tra le giovani di sesso femminile nei Paesi occidentali ed è caratterizzata da peso corporeo estremamente basso, intensa paura di aumentare di peso e distorta percezione di forma e peso corporei che causano grave angoscia e scadente qualità di vita: tuttavia il termine anoressia è improprio perché i pazienti spesso conservano il loro appetito.¹⁻³

Si definisce perdita di peso clinicamente significativa, un calo ponderale maggiore del 5% del peso corporeo abituale nell'arco di 6-12 mesi e va distinto da cachessia (perdita di massa muscolare, con o senza perdita di grasso) e sarcopenia (sindrome geriatrica caratterizzata da perdita di massa muscolare, forza e prestazioni).^{4,5}

L'AN rientra nel novero dei disturbi dell'alimentazione che includono inoltre bulimia nervosa, disturbo evitante/restrittivo dell'assunzione di cibo, disturbo da alimentazione incontrollata o *binge eating disorder*, picacismo e disturbo da ruminazione; tuttavia i disturbi dell'alimentazione non rappresentano la sola né la più frequente causa di perdita di peso non intenzionale, perché, in pratica, qualsiasi malattia cronica può causare anoressia e calo ponderale (Tabella 1): una neoplasia è identificata come causa primaria nel 15-37% dei pazienti, cause gastrointestinali non neoplastiche nel 10-20%, cause psichiatriche nel 10-23%, mentre in più del 25% dei casi non si può identificare una eziologia.⁶⁻¹⁰

Corrispondente: Gianluca Tenconi, Dipartimento di Medicina, S.C. Medicina 2, Ospedale Villa Scassi ASL 3 Liguria, corso Scassi 1, 16149 Genova, Italia.
Tel.: +39.010.8492938.
E-mail: gianluca.tenconi@libero.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2019

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2019; 7(7):79-90

Screening

Sono stati sviluppati numerosi strumenti per identificare i pazienti con disturbi dell'alimentazione, tra cui:

- A) SCOFF, che consiste nella proposizione di cinque domande cliniche ed è considerato positivo quando la risposta è affermativa per almeno due quesiti:¹¹
- Ti ammalii perché ti senti a disagio? (Sick)
 - Sei preoccupato di perdere il controllo su quello che mangi? (Control)
 - Hai recentemente perso peso per l'equivalente di più di una pietra (6,35 kg) in un periodo di tre mesi? (One)
 - Credi di essere grasso quando gli altri ti dicono che sei troppo magro? (Fat)
 - Diresti che il cibo domina la tua vita? (Food)
- B) *Eating Disorder Screen* (ESD) per Cure Primarie, positivo in presenza di due risposte anormali, con sensibilità maggiore rispetto allo SCOFF (100% e 78% rispettivamente), mentre la specificità è sostanzialmente equiparabile (71% e 88% rispettivamente).¹²
- Sei soddisfatto dei tuoi schemi alimentari? (No è anormale)
 - Mangi mai in segreto? (Sì è anormale)
 - Il tuo peso influisce sul tuo modo di sentire te stesso? (Sì è anormale)
 - Hai altri membri della tua famiglia che soffrono di disturbi dell'alimentazione? (Sì è anormale)
 - Soffri attualmente o hai mai sofferto in passato di disturbi dell'alimentazione? (Sì è anormale)
- C) *Eating Attitudes Test* (EAT) a 26 voci, con un punteggio di cut-off di 20 risposte anormali, che ha una percentuale di accuratezza di almeno il 90%.¹³

Incidenza ed epidemiologia

L'AN è relativamente rara tra la popolazione generale, anche perché i pazienti tendono a negare o a nascondere la loro malattia e quindi gli studi epidemiologici rappresentano principalmente quella sottopopolazione di soggetti che ricevono cure mediche: è relativamente comune tra le giovani donne con età media di insorgenza di 18 anni con rapporto femmine/maschi variabile da 10:1 a 20:1.^{14,15} Tra tutti i disturbi psichiatrici l'AN è quello gravato dal maggior

tasso di mortalità, con un rischio relativo del 24%.¹⁶

Complessivamente tasso di incidenza globale e di prevalenza rimangono stabili negli ultimi decenni, il primo variando da 4,7 a 7,7 su 100.000 abitanti/anno a seconda degli studi, mentre la seconda è pari a circa 0,3%, pur variando ampiamente (0,6% nella popolazione adulta Statunitense, 2,2% in Finlandia).¹⁶⁻¹⁸ Le ragioni di questa variabilità sono probabilmente multifattoriali e possono comprendere fattori quali anno di valutazione, gruppo di popolazione preso come campione, metodologia di valutazione utilizzata e sistema e versione di classificazione diagnostica adottata (per esempio DSM o ICD).^{1,19} Invece si è osservato un aumento significativo dell'incidenza di AN nella fascia ad alto rischio rappresentato da ragazze di età compresa tra 15 e 19 anni. Tuttavia, non è chiaro se ciò rifletta una diagnosi più precoce dei casi di anoressia o una reale precocità nell'età di insorgenza della malattia.

Eziopatogenesi

L'eziopatogenesi dell'AN è sconosciuta, ma sembra sia necessaria, anche se non sufficiente, una predispo-

sizione genetica.²⁰ Anche se non tutti gli Autori concordano, sembra esistere un'associazione tra AN e un locus significativo sul cromosoma 12, così come sarebbe coinvolto il gene dei recettori dopaminergici D4.^{21,22}

Accanto all'ipotesi genetica molti studi hanno evidenziato alterazioni cerebrali strutturali e funzionali, anche se non è chiaro se tali cambiamenti siano la causa o piuttosto la conseguenza del disordine; dal punto di vista strutturale, gli studi per immagini in risonanza magnetica suggeriscono un interessamento dei circuiti corticolimbici, fisiologicamente coinvolti nella regolazione dell'appetito e una maggiore attività del corpo striato posteriore.²³⁻²⁵

Anche il sistema dei neurotrasmettitori è malfunzionante: alterazioni sono state trovate nel sistema dopaminergico (la dopamina è coinvolta nei comportamenti alimentari, motivazionali e di gratificazione) e serotoninergico (la serotonina è coinvolta nel tono dell'umore, nel controllo degli impulsi e nei comportamenti ossessivi).²³

Nella patogenesi dell'AN sono sicuramente coinvolti anche fattori ambientali, in particolare sesso femminile, giovane età, anamnesi di abusi sessuali o psichici, sport o attività che richiedono molta attenzione al peso corporeo (sfilare come modelle o praticare sport

Tabella 1. Cause di perdita di peso non intenzionale.

Causa	Sintomi
Neoplasie	In particolare polmone, rene, prostata, linfomi e gastroenterici: i pazienti possono accusare dolore, distensione addominale, nausea, vomito, disfagia, sazietà precoce dovuta a epatosplenomegalia o ostruzione meccanica neoplastica, ipercalcemia o sintomi da malassorbimento
Malattie gastrointestinali non neoplastiche	Per esempio, ulcera peptica, celiachia e patologie che causano malassorbimento, malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD)
Malattie psichiatriche	Depressione, disturbi dell'alimentazione inclusa anoressia nervosa, come manifestazione nel contesto di altri disturbi psichiatrici (fase maniacale di un disordine bipolare, paranoia)
Endocrinopatie	Ipertiroidismo, diabete mellito scompensato (soprattutto tipo 1 di nuova insorgenza), insufficienza surrenalica, feocromocitoma (raro)
Malattie infettive	Per esempio virus dell'epatite (in particolare HCV), tubercolosi, infezioni batteriche o fungine croniche, infezioni elmintiche, HIV (solitamente episodica, si verifica in seguito ad altra infezione o malattie gastrointestinale)
Malattia cronica avanzata	Per esempio cachessia cardiaca da insufficienza cardiaca in classe NYHA III o IV, cachessia polmonare in corso di BPCO grave (30-80%), insufficienza renale con filtrato glomerulare <15 mL/min
Malattie neurologiche	Per esempio stroke, demenza, malattia di Parkinson, sclerosi laterale amiotrofica (per disfunzione motoria, disfagia, cognizione alterata)
Farmaci	Anticonvulsivanti, antidiabetici, antitiroidei, teofillina, digossina, antibiotici, inibitori dell'acetilcolinesterasi (rivastigmina, donepezil, galantamina), dopo riduzione o sospensione di antipsicotici (aloperidolo, clorpromazina, tioridazina), inibitori del re-uptake della serotonina (SSRIs)
Malattie reumatologiche	Per esempio, artrite reumatoide in fase avanzata, vasculite a cellule giganti
Abuso di sostanze	Alcol (la perdita di peso può essere mascherata dall'ascite e dalla ritenzione di liquidi), cocaina (nel 40% dei soggetti), anfetamine (per rilascio catecolamine con diminuzione dell'appetito e aumento del metabolismo basale), marijuana (sindrome da sospensione), tabagismo
Esercizio fisico cronico energico	Per esempio maratoneti, podisti, ballerini, ginnaste, modelle
Farmaci a base di erbe e non soggetti a prescrizione medica	5-idrossitriptofano, aloe, caffeina, cascara, chitosano, cromo, dente di leone, efedra, garcinia, galattomannano, guarana, erbe diuretiche, piruvato, nicotina, gomma di guar, erba di San Giovanni

quali danza), mentre è meno chiara o non dimostrata l'associazione con etnia (razza bianca), educazione (maggiore scolarizzazione), condizione socioeconomica (agiatezza), urbanità (paesi sviluppati) o stato civile.^{26,27} L'inizio della pubertà e dell'adolescenza sono fattori precipitanti particolarmente comuni, ma l'AN si riscontra anche in assenza di apparenti fattori scatenanti in famiglie altrimenti ben funzionanti.

Diagnosi

La diagnosi è solitamente chiara tanto che spesso è sospettata dalla famiglia e dagli amici, prima ancora che venga coinvolto un medico. I sintomi sono spesso ego-sintonici e perciò la manifestazione d'esordio può essere ansia, depressione o discomfort generale, quali dolore post-prandiale, gonfiore o *incapacità a tenere giù il cibo*. Inoltre, molti pazienti si vergognano del disturbo e possono cercare di nascondere la loro magrezza indossando abiti voluminosi e nascondendo oggetti nei vestiti o bevendo molta acqua per alterare il peso.²⁸ La negazione della malattia può ritardare la valutazione (Tabella 2).

Per porre diagnosi di AN si possono utilizzare sia la Quinta Edizione del Manuale di Diagnosi e Stati-

stica delle Malattie Mentali della Società Americana di Psichiatria (DSM-5), sia la 10ª Revisione della Classificazione Internazionale delle Malattie dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (ICD-10).

DSM-5 richiede che tutti i seguenti criteri siano soddisfatti:¹

- A. Restrizione dell'assunzione di calorie in relazione alle necessità, che porta a un peso corporeo significativamente basso in rapporto a età, sesso, traiettoria di sviluppo e salute fisica. Il peso corporeo significativamente basso è definito come un peso inferiore al minimo normale (cioè indice di massa corporea o IMC <18,5 Kg/m² anziché inferiore all'85% rispetto a quanto previsto, come riportato nella IV edizione) oppure, per bambini e adolescenti, meno di quello minimo atteso (cioè <5° percentile).
- B. Intensa paura di aumentare di peso o di diventare grassi, oppure un comportamento persistente che interferisce con l'aumento di peso, anche se significativamente basso.
- C. Alterazione del modo in cui viene vissuto dall'individuo il peso o la forma del proprio corpo, eccessiva influenza del peso o della forma del corpo sui livelli di autostima (l'autostima dipende dal peso e il peso perso è visto come segno di auto-di-

Tabella 2. Caratteristiche cliniche, psicologiche e comportamentali fondamentali.

Persistente restrizione dell'introito calorico che porta a un peso corporeo anormalmente basso
Intensa paura di aumentare di peso o diventare grasso, o comportamento persistente che prevenga l'aumento ponderale
Distorta percezione e/o importanza del peso e forma del corpo
Ricerca implacabile di magrezza e resistenza al trattamento e all'aumento ponderale
Preoccupazione ossessiva del cibo (per esempio, raccogliere ricette o accumulare cibo)
Paura di certi cibi
Repertorio ristretto di cibi
Preferenza per cibi ipocalorici e sovra utilizzo di condimenti e/o prodotti artificialmente zuccherati
Sovrastima del numero di calorie consumate
Rituali cibo-correlati (per esempio, tagliare il cibo in piccoli pezzi o rifiutare di mischiare differenti tipi o colori di cibi nel piatto)
Preoccupazione a mangiare in pubblico
Isolamento sociale
Irrequietezza, iperattività rituali associati agli esercizi fisici (per esempio, camminare o correre una distanza impostata ogni giorno; nuotare uno specificato numero di vasche in piscina)
Limitata accettazione o negazione della propria malattia
Espressività inibita e disregolazione delle emozioni, disforia (per esempio, umore depresso o ansioso)
Sensazione di inefficacia
Sonno non riposante
Diminuzione della libido
Pensiero inflessibile, comportamento rigido (per esempio comprare cibo solo in alcuni negozi o da determinati negozianti, incapacità di adattarsi ai cambiamenti di programma o di ambiente)
Necessità di controllare il proprio ambiente e perfezionismo

sciplina, mentre l'aumento di peso è un fallimento dell'autocontrollo) oppure persistente mancanza di riconoscimento della gravità dell'attuale condizione di sottopeso (i pazienti possono concedere che sono emaciati, ma solitamente negano le complicanze mediche della denutrizione).

Si parla di *remissione parziale* se un criterio non è soddisfatto per un adeguato periodo di tempo, ma gli altri due lo sono per un periodo sufficientemente lungo, mentre si definisce *remissione completa* la situazione in cui nessuno dei criteri è soddisfatto per un periodo temporale congruo, dopo esserlo stati in precedenza.

Inoltre, DSM-5 descrive due sottotipi di AN, basandosi sulla durata dei sintomi negli ultimi tre mesi:

Restrittivo, caratterizzato da perdita di peso attraverso dieta, digiuno ed eccessivo esercizio fisico: i pazienti perdono e/o mantengono un basso peso corporeo in vari modi, quali riducendo l'apporto totale di cibo, eliminando cibi altamente calorici e, successivamente, riducendo la dieta a soli pochi cibi.

Alimentazione incontrollata/condotte di eliminazione, caratterizzata da episodi di alimentazione incontrollata (mangiare una quantità di cibo superiore a quella che la maggiore parte della persone mangerebbe in simili circostanze), seguiti da condotte di eliminazione (vomito auto-indotto e utilizzo di lassativi, diuretici o anoressizzanti).

Infine, sono stati introdotti dei criteri per valutare il livello di gravità in base all'IMC: lieve (IMC ≥ 17 kg/m²), moderato (IMC 16-16,99 kg/m²), grave (IMC 15-15,99 kg/m²) ed estremo (IMC <15 kg/m²).

Il DSM-5 ha abolito il criterio amenorrea previsto dal DSM-IV perché non può essere applicato ai maschi, alle donne in menopausa, in pre-menarca, in quelle che assumono estrogeni e per il fatto che

alcune persone hanno tutti gli altri segni dell'anoressia nervosa ma conservano le mestruazioni, inoltre l'esito è simile tra le pazienti che mantengono le mestruazioni e quelle che non le hanno.^{1,29,30}

ICD-10, i cui criteri diagnostici ricalcano considerevolmente quelli DSM-5, descrive le seguenti caratteristiche cliniche:¹⁹

- Un peso corporeo che è almeno il 15% al di sotto di quello atteso in base all'età ed alla statura, o un IMC $\leq 17,5$ kg/m²
- La perdita di peso è autoindotta mediante l'esclusione di cibi che fanno ingrassare e uno o più dei seguenti comportamenti: vomito autoindotto, abuso di lassativi, eccessivo esercizio fisico, utilizzo di farmaci anoressizzanti e/o diuretici
- È presente una distorsione dell'immagine corporea, sotto forma di una specifica psicopatologia per cui la paura di diventare grasso persiste come idea prevalente intrusiva e il paziente si impone un limite di peso basso.

Nel 34% dei casi la diagnosi di AN cambia in bulimia nervosa. Il crossover diagnostico si verifica più facilmente in pazienti con comorbidità psicopatologiche.^{31,32} Comunque, se la diagnosi di anoressia nervosa non è chiara, la valutazione dovrebbe prendere in considerazione le patologie mediche sistemiche caratterizzate da perdita di peso, malassorbimento o amenorrea secondaria (Tabella 1).

Valutazione medica

L'AN è associata a numerose comorbidità psichiatriche e complicanze mediche.³³ La valutazione di tutti i pazienti con AN dovrebbe includere anamnesi, esame obiettivo e esami di laboratorio (Tabella 3).

Tabella 3. Valutazione medica.

Anamnesi	Esame obiettivo	Esami di laboratorio e strumentali
Amenorrea	Indice di massa corporea $<17,5$ kg/m ²	Creatinina, azotemia, elettroliti
Intolleranza al freddo e allo sforzo	Deperimento (peso corporeo $<$ al 70% del peso corporeo ideale)	Calcio, fosforo e magnesio, 25-idrossi vitamina D
Debolezza	Ipotermia (temperatura centrale $<35^{\circ}\text{C}$)	Glicemia
Palpitazioni	Bradycardia	INR
Vertigini	Ipotensione (pressione arteriosa sistolica <90 mmHg e/o diastolica <50 mmHg)	Funzionalità epatica, albumina e prealbumina sierica
Dolore addominale e stipsi	Peristalsi torpida	Ormone tiroe-stimolante
Sazietà precoce e gonfiore addominale	Xerosi (cute secca e squamosa)	Emocromo completo con conta leucocitari
Gonfiore ai piedi	Capelli fragili e perdita dei capelli	Test di gravidanza (nelle femmine)
Irritabilità	Lanugo	Testosterone (nei maschi)
	Distensione addominale	Elettrocardiogramma
		Ecocardiogramma e etg addome nei pazienti con IMC <14

Altri esami possono essere indicati in base ai sintomi e ai risultati dell'esame obiettivo

L'anamnesi deve documentare la perdita di peso, dato che solo il 50% dei pazienti che riferisce calo ponderale ha una vera perdita di peso, e la sua durata e tipologia, comprese le fluttuazioni pregresse e se il calo ponderale è progressivo o stabilizzato.⁸ Altrettanto importante è indagare su eventuali sintomi da disturbi alimentari presenti o passati e dovrebbero essere ricercate informazioni ulteriori dai familiari.³

Le comorbidità psichiatriche sono comuni tanto che un sondaggio rappresentativo a livello nazionale negli Stati Uniti ha stimato che il 56% dei pazienti con AN ha almeno una comorbidità psichiatrica nel corso della vita e il 34% ha tre o più disturbi.³⁴ Molte di queste comorbidità si risolvono con il recupero del peso; l'unica eccezione è rappresentata da un grave disturbo da abuso di sostanze, il cui trattamento dovrebbe essere prioritario per gestire i fenomeni da astinenza.^{35,36}

I pazienti con AN spesso soffrono di disturbi di ansia, di dismorfismo corporeo, di stress post-traumatico, di abuso di sostanze, depressione maggiore unipolare (disturbo prevalente) e disturbi della condotta dirompenti e di controllo degli impulsi. Il disordine da abuso di sostanze può influire negativamente sul risultato del trattamento. Inoltre, l'abuso di alcol, quando rappresenta una comorbidità, è associato ad aumentata mortalità, mentre l'influenza dei disturbi d'ansia o depressione sulla prognosi dell'AN non è chiara.^{34,37}

Possono anche verificarsi molteplici disordini di personalità, tra cui: ossessivo-compulsivo (15%), evitante (14%), dipendente (7%), narcisista (6%), paranoide (4%) e borderline (3%).

I pazienti con AN possono, infine, avere tratti di personalità concomitanti, non abbastanza severi da soddisfare i criteri per disordine di personalità, ma cionondimeno in grado di determinare compromissione e peggioramento delle capacità funzionali: perfezionismo, compulsività, narcisismo.³⁴ Il significato prognostico dei disturbi e dei tratti di personalità come comorbidità nell'AN non è chiara.³⁸

Le complicanze mediche sistemiche sono diretta conseguenza della perdita di peso e della malnutrizione. La fame induce catabolismo proteico e lipidico che porta a perdita di volume cellulare e atrofia di cuore, cervello, fegato, reni e muscoli (Tabella 4).

L'incidenza delle complicanze mediche e il numero di apparati coinvolti varia e aumenta a seconda della predisposizione individuale e della gravità dell'episodio di AN in essere e dell'entità della perdita di peso.

Sebbene molte complicanze siano reversibili con il recupero del peso, alcune (per esempio, perdita di densità minerale ossea) possono non risolversi completamente dopo la riabilitazione nutrizionale.^{1,39}

Le complicanze cardiovascolari prevedono cambiamenti sia strutturali che funzionali che diventano clinicamente significativi quando il peso del paziente è inferiore all'80% del peso corporeo ideale.^{40,41} La de-

bolezza del muscolo cardiaco generalmente migliora e le dimensioni si normalizzano con l'aumento di peso nel giro di settimane o mesi (peso superiore all'80% del peso ideale o a IMC maggiore di 17-18 kg/m²).⁴² I cambiamenti strutturali riducono la capacità di esercizio, inducono stanchezza soggettiva e attenuata risposta pressoria all'esercizio, mentre il prollasso della valvola mitrale, dovuto alla diminuzione di volume del muscolo cardiaco con tessuto strutturale costituente la valvola che rimane della stessa dimensione, può indurre dolore toracico e palpitazioni sebbene un rigurgito clinicamente significativo sia raro.^{43,44}

Tra i cambiamenti funzionali la bradicardia, causata dall'aumentata attività parasimpatica (vagale), pur non richiedendo generalmente terapia diretta ad incrementare la frequenza cardiaca, poiché si risolve con il ripristino del peso, può richiedere l'ospedalizzazione che secondo le linee guida dell'*American Psychiatric Association* dovrebbe avvenire per frequenze inferiori a 40 battiti per minuto, mentre molti Autori la ritengono necessaria se la frequenza scende sotto ai 30 battiti per minuto.^{34,45}

La dispersione del QT, cioè la variabilità dell'intervallo QT tra le varie derivazioni elettrocardiografiche, rappresenta un segno di aumentato rischio aritmico, mentre la ridotta variabilità della frequenza cardiaca può essere correlata con un'aumentata incidenza di morte improvvisa. Infine, in alcuni pazienti si può osservare il prolungamento dell'intervallo QT che li predispone ad aritmie ventricolari pericolose per la vita quali la torsione di punta, ma non è chiaro se l'AN sia causa diretta della sindrome.^{28,39,41,43,46,47}

L'AN è associata a significative complicanze endocrine, molte delle quali rappresentano risposte adattative fisiologiche al digiuno cronico e servono a aggirare le limitate risorse per i processi fisiologici più essenziali.^{48,49} La soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovarico esita in ipogonadismo ipogonadotropo con amenorrea, carenza di ormone luteinizzante, rilasciante la gonodotropina ipotalamica (GnRH), estradiolo, testosterone e infertilità.⁵⁰ L'amenorrea si verifica in molte donne con una perdita di peso tra 10 e 25% del peso normale. L'attività riproduttiva viene ripristinata in circa l'85% delle donne a seguito del recupero di circa il 90% del peso corporeo ideale, solitamente entro sei mesi ma talvolta richiedendo anche più di 18 mesi. L'amenorrea persiste in circa il 10-30% delle pazienti nonostante il recupero ponderale.⁵¹

Nelle pazienti adulte con AN e amenorrea secondaria, l'utero regredisce alle sue dimensioni prepuberali, l'endometrio diventa sottile e le ovaie diminuiscono a un volume <2 cm³. Nelle adolescenti, l'utero e le ovaie sono più piccole di quello che ci aspetterebbe in rapporto all'età. Nonostante l'amenorrea e la diminuita libido, le pazienti affette da AN possono ovulare e rimanere incinte.^{51,52} La scelta del con-

Tabella 4. Complicanze mediche dell'anoressia nervosa.

Cardiovascolari strutturali	Atrofia del muscolo cardiaco Diminuzione della massa cardiaca Riduzione dello spessore e del volume delle camere cardiache Prolasso valvola mitrale (20%) Versamento pericardico
Cardiovascolari funzionali	Bradycardia (41%) Ipotensione (16%) Dispersione del QT Diminuita funzione diastolica ventricolare Diminuita variabilità della frequenza cardiaca Prolungamento dell'intervallo QT
Endocrinologico	Amenorrea Ipercortisolemia Resistenza ai livelli (alti) di ormone della crescita (GH) Bassi livelli di fattore della crescita insulino-simile (IGF-1) Malattia eutiroidea Diabete insipido (raro) Sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH) Bassi livelli di ossitocina Bassi livelli di leptina e peptide YY Alti livelli di grelina Ipotermia da alterazione della termoregolazione ipotalamica (22%) Insufficienza surrenalica o malattia di Addison (11%)
Metabolismo osseo	Osteopenia (90%) Osteoporosi (40%)
Gastroenteriche	Gastroparesi Stipsi Elevazione indici funzionalità epatica (raramente significative nel contesto di insufficienza multiorgano) Pancreatite (da reflusso di materiale duodenale) Malattia da reflusso gastroesofageo Disfagia esofagea Sindrome dell'arteria mesenterica superiore Diarrea da atrofia dei villi Dilatazione gastrica con possibile esito in perforazione Malattia celiaca (4%)
Renali ed elettrolitiche	Diuresi osmotica Iponatriemia Disidratazione
Respiratorio	Debolezza e indebolimento dei muscoli respiratori Dispnea Ridotta capacità aerobica Diminuita capacità polmonare Pneumotorace e pneumomediastino
Ematologiche	Anemia (33% pazienti ambulatoriali; 83% pazienti ricoverati) Leucopenia (33% pazienti ambulatoriali; 79% pazienti ricoverati) Trombocitopenia (5-10% pazienti ambulatoriali; 25% pazienti ricoverati)
Neurologiche	Encefalopatia di Wernicke per deficit di vitamina B1 o tiamina Sindrome di Korsakoff Atrofia cerebrale
Oftalmologiche	Assottigliamento retina e coroide Lagoftalmo con rischio abrasioni corneali e perdita permanente dell'acuità visiva
Dermatologiche	Xerosi (pelle secca e squamosa) per ridotta secrezione ghiandolare Peluria simil-lanugo a dorso, addome e avambracci Perdita dei capelli Iperpigmentazione Acne Ipercarotenemia per eccesso di cibi ricchi di carotenoidi Dermatite seborroica più comune al cuoio capelluto Acrocianosi Eritema pruriginoso o doloroso Petechie Livedo reticularis Paronichia Prurito Strie distensae che non si risolvono con l'aumento di peso Guarigione più lenta delle ferite
Altre	Sindrome di Sjögren (5%) Deficienza di vitamina B12 (5%)

trollo della nascita si basa sulla preferenza della paziente. Inoltre, la gravidanza è gravata da maggiore incidenza di complicanze quali aborti spontanei, parti prematuri, piccola circonferenza cranica e basso peso alla nascita, specialmente se la malattia è attiva.⁵³

L'aumentata attività ipotalamo-ipofisi-surrenalica secondaria allo stress causato dal digiuno cronico porta a ipercortisolemia che, insieme alla resistenza all'ormone della crescita (GH), importante regolatore della formazione ossea, contribuiscono all'osteopenia nell'AN.⁵⁴⁻⁵⁶

La secrezione di vasopressina (o ormone antidiuretico [ADH]) può essere alta o bassa, con associato rischio di diabete insipido (raro) e sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH), rispettivamente.⁵⁷

I livelli basali di ossitocina, ormone coinvolto in una serie di processi fisiologici che includono comportamenti sociali, modulazione dei sintomi depressivi e di ansia, omeostasi energetica e metabolismo osseo, sono diminuiti, così come quella degli ormoni che regolano l'appetito in senso inibitorio (leptina e peptide YY). La secrezione di grelina, un ormone rilasciato dallo stomaco che aumenta l'appetito, è invece aumentata, come ci si aspetterebbe in condizioni di denutrizione.^{58,59}

Una delle maggiori complicanze dell'AN è rappresentata dall'alterazione del metabolismo osseo: più del 90% delle giovani pazienti femmine ha osteopenia e circa il 40% risponde ai criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per osteoporosi: inoltre, densità minerale ossea, geometria e microarchitettura sono alterati, con aumento del grasso midollare e diminuzione della forza ossea, con conseguente aumento da due a sette volte nelle fratture.^{60,61} La gravità della perdita minerale ossea nelle donne con AN è maggiore di quella nelle donne con amenorrea ipotalamica normopeso, indicando che, oltre alla deficienza di estradiolo, ci sono altri fattori quali deficienze nutrizionali e le succitate anomalie ormonali.^{55,56,58,62,63} Anche gli uomini sono ad alto rischio di perdita ossea.^{64,65} La terapia si basa su adeguato introito giornaliero di calcio e vitamina D, con la dieta o con supplementi. L'esercizio fisico dovrebbe essere individualizzato in quanto l'eccesso di attività fisica può perpetuare la perdita di peso e l'amenorrea.⁵⁷ Altre opzioni per prevenire e trattare la perdita minerale ossea sono non efficaci (estrogeni ad alte dosi o contraccettivi orali), promettenti solo in alcune categorie di pazienti (basse dosi fisiologiche di estrogeni nelle adolescenti), supportati da dati insufficienti e non ancora disponibili per uso clinico (fattore-1 della crescita insulino-simile umano ricombinante o rhIGF-1, teriparatide o ormone paratiroideo umano ricombinante) oppure destano preoccupazioni sull'utilizzo a lungo termine nelle giovani donne (bifosfonati).

Le complicanze gastroenterologiche nell'AN pos-

sono interessare qualunque punto del tratto gastrointestinale. Molto frequente è la gastroparesi che dovrebbe essere trattata con misure conservative: rassicurare i pazienti che mangiare non è la causa del disturbo, fornire metà delle calorie giornaliere per una o due settimane sotto forma di cibi liquidi, dividere l'introito calorico quotidiano in tre piccoli pasti e due o tre spuntini al giorno, evitare l'eccesso di fibre che promuovono la formazione di gas e distensione.^{28,66} Per i pazienti che non rispondono a queste misure, molti clinici consigliano l'uso di metoclopramide per 7-10 giorni dopo di che, se non si osservano miglioramenti, l'associazione di un macrolide (ad esempio, eritromicina o azitromicina) può migliorare ulteriormente il lento svuotamento gastrico. La gastroparesi generalmente migliora con il recupero del peso.^{66,67}

Un'altra frequente complicanza è la stipsi che generalmente si risolve in poche settimane con il recupero del peso. Misure addizionali conservative includono bere da sei a otto bicchieri di acqua al giorno, evitare alte dosi di fibre, assumere polvere di glicole polietilenico (da uno a tre cucchiaini al giorno) e, infine, se le altre misure hanno fallito, lattulosio.²⁸

La sindrome dell'arteria mesenterica superiore è, infine, una rara complicanza che si può verificare nei casi più gravi di AN come risultato della compressione della terza porzione del duodeno tra l'aorta posteriormente e l'arteria mesenterica superiore anteriormente, per riduzione del pannicolo adiposo che normalmente circonda l'arteria: ciò porta a restrizione dell'angolo tra i due vasi, con intrappolamento del duodeno e ostruzione del piccolo intestino.^{45,67}

I pazienti affetti da AN possono presentare una diminuzione del filtrato glomerulare e problemi di concentrazione urinaria, che porta a diuresi osmotica, iponatremia e disidratazione, che devono essere corretti prima di iniziare la rialimentazione.⁶⁸

L'alterazione dei test di funzionalità polmonare nei pazienti con anoressia nervosa indica ingrandimento delle unità polmonari periferiche senza distruzione dei setti alveolari, simili ai cambiamenti osservati nei pazienti anziani piuttosto che in quelli con enfisema classico. Non è noto se questo peggioramento è reversibile con l'alimentazione.⁶⁹

Decorso della malattia

Circa il 50% dei pazienti affetti da AN, in seguito al ripristino di adeguato peso corporeo, ha buon esito, 25% ha un esito intermedio e 25% ha un esito sfavorevole.⁷⁰ Il recupero dall'anoressia richiede in media cinque o sei anni dalla diagnosi. Gli outcomes sfavorevoli sono associati con età tardiva di insorgenza, maggior durata della malattia, peso minimo più basso, bassa percentuale di massa corporea grassa dopo il recupero e la presenza di comorbidità (per esempio, disturbi dell'umore, di personalità, da abuso di alcol e

droghe).^{71,72} I pazienti con AN che recuperano possono ciononostante soffrire di persistenti problemi psichiatrici (depressione maggiore, dipendenza da alcol, disturbi d'ansia). Complessivamente la prognosi è indipendente dal ricevere o meno un trattamento.

L'AN è associata ad aumentata percentuale di mortalità da tutte le cause: non esiste un livello di peso o di massa corporea sicuro. La morte è più probabile se il peso del paziente fluttua rapidamente piuttosto che se rimane stabile: la mortalità da tutte le cause è da due a tre volte maggiore che negli altri disturbi psichici ed è da 4 a 14 volte maggiore rispetto alla popolazione generale e il 60% circa dei decessi in questi pazienti sono legati a complicanze mediche (prevalentemente cardiovascolari).^{71,73,74}

L'AN è spesso accompagnata da tentativi di suicidio: dal 10 al 25% dei pazienti attua nel corso della vita un tentativo di suicidio: tuttavia, la percentuale di morti è circa sovrapponibile a quella osservata nei disturbi bipolari, depressione e schizofrenia.^{73,75} I fattori associati con i tentativi di suicidio nell'AN sono il concomitante abuso di sostanze e storia di abusi sessuali, così come avere un fratello con disturbi dell'alimentazione.^{75,76}

Il suicidio rende conto di circa il 25% delle morti in questo disturbo e approssimativamente è cinque volte maggiore nei pazienti con AN rispetto alla popolazione generale.⁷³

Ospedalizzazione

Il trattamento sanitario obbligatorio per l'AN è chiaramente indicato dalla legislatura sulla salute mentale nelle emergenze acute, quando il paziente è incapace di accettare il trattamento. La responsabilità

legale diventa meno chiara una volta che il pericolo di morte immediato o di deterioramento irreversibile è passato. Spesso comunque i pazienti acuti possono venire curati in ambiente ospedaliero con il loro consenso. Il posto migliore dove ricoverare il paziente con anoressia non è ancora ovvio. Un reparto medico per acuti è solitamente preferibile ad un reparto di psichiatria, ma la scelta dipende dal peso del paziente, dalle condizioni mediche e psichiatriche e dalle risorse disponibili. Inoltre, non ci sono criteri basati sull'evidenza che indichino quali pazienti necessitino di ospedalizzazione, anche se sicuramente quelli non clinicamente stabili dovrebbero essere ricoverati per essere stabilizzati.

I criteri maggiormente riconosciuti per l'ospedalizzazione sono riassunti in Tabella 5.^{28,34,39,43,77,78}

L'ammissione in ospedale è ancora fortemente correlato con un esito sfavorevole. La prognosi a lungo termine è peggiore per i pazienti sottoposti a detenzione forzata in una struttura ospedaliera rispetto a quelli trattati volontariamente nella stessa unità.⁷⁹

Terapia

Il trattamento dei disturbi dell'alimentazione generalmente prevede il coinvolgimento di un team interdisciplinare, che include un medico psichiatra, (coordina le cure tra i membri del team e somministra la psicoterapia individuale, di gruppo e familiare), un dietologo (dirige la riabilitazione nutrizionale, discute le opzioni dietetiche disponibili, pianifica i pasti e fornisce educazione nutrizionale) e un medico di medicina generale (in caso di diagnosi dubbia per escludere altre cause di calo ponderale ma soprattutto valuta i pazienti per le complicanze mediche). Il trattamento

Tabella 5. Criteri per l'ospedalizzazione.

Segni vitali instabili	Bradycardia <40 battiti per minuto Pressione arteriosa <80/60 mmHg o sintomi di vertigini Aumento ortostatico della frequenza <20 battiti/minuto o diminuzione nella pressione arteriosa sistolica >20 mmHg Ipotermia (temperatura centrale <35°C)
Segni vitali instabili	
Aritmia cardiaca	
Peso <70% del peso corporeo ideale o BMI <15 kg/m ² , specialmente se la perdita di peso è stata rapida	
Compromissione epatica, renale o cardiovascolare	
Marcata disidratazione	
Gravi complicanze mediche di malnutrizione	Esempio: sincope, convulsioni, insufficienza pancreatica, ipoglicemia o alterazioni elettrolitiche
Sindrome da rialimentazione da moderata a grave	Marcato edema Grave ipofosfatemia <2 mg/dL
Scarsa risposta al trattamento ambulatoriale	

dell'AN si basa su psicoterapia e riabilitazione nutrizionale.⁸⁰

In generale, la psicoterapia si focalizza in primo luogo sulla cognizione del disturbo alimentare e sui comportamenti e secondariamente affronta questioni affettive, relazionali e problemi sottostanti che possono aver dato inizio al disturbo. Ad oggi non c'è prova convincente che una terapia sia chiaramente superiore alle altre.^{81,82} Perciò, la scelta è basata su disponibilità, età, preferenze del paziente e costi. Le opzioni includono:

- *Terapia cognitivo-comportamentale (CBT)* che incoraggia i pazienti a cambiare le cognizioni disfunzionali (pensieri e credenze su peso e forma del corpo) e i disturbi comportamentali (per esempio, eccessiva restrizione del cibo) che perpetuano l'AN.⁸³
- *Terapia psicodinamica*, si rivolge ai significati consci e inconsci dei sintomi del disturbo alimentare, gli effetti dei sintomi sulle relazioni correnti e la relazione del paziente con il terapeuta e non consiglia i pazienti sui comportamenti alimentari.
- *Terapia di supporto nella gestione clinica* che associa caratteristiche di gestione clinica e psicoterapia di supporto per indirizzare i sintomi principali dell'AN mediante l'educazione e suggerimenti circa la malattia, l'alimentazione e il peso, facilitare una normale alimentazione e l'aumento ponderale, premiare i progressi ed esplorare altri problemi della vita identificati dal paziente.^{83,84}
- *Interviste motivazionali*, utilizzate per motivare il paziente a prendere peso. Le sessioni esplorano come la malattia affligge la vita del paziente, i pro e i contro del disturbo, il valore e il significato di AN nella vita del paziente, i suoi obiettivi e la discrepanza tra lo stato funzionale attuale e il desiderio sullo stato futuro.⁸⁵
- *Terapia familiare*: ne beneficiano gli adolescenti. Un tipo di terapia (chiamato anche metodo Maudsley), si focalizza sull'aumento ponderale, incaricando i genitori di prendere decisioni sul comportamento alimentare appropriato, con il supporto di un terapeuta familiare.^{86,87}

Un altro tipo di terapia è chiamato trattamento focalizzato sui genitori, nel quale un terapeuta incontra solo i genitori, mentre un infermiere incontra i genitori per il monitoraggio. I benefici tra i due trattamenti sembrano essere comparabili.

- *Terapia di risanamento cognitivo*, affronta il problema dei processi cognitivi (stili di pensiero) piuttosto che il contenuto del pensiero e le caratteristiche fondamentali del disordine alimentare.⁸⁸

L'altro caposaldo della terapia nell'AN è la riabilitazione nutrizionale che, tuttavia, non è scevra da rischi; infatti, il ripristino del peso può portare alla sindrome da rialimentazione che è potenzialmente fa-

tale, presentandosi in forma moderatamente grave nel 6% dei pazienti e casi meno gravi nel 22%.

La sindrome da rialimentazione è definita come l'insieme delle complicazioni cliniche che possono verificarsi in seguito allo spostamento di elettroliti e liquidi durante la riabilitazione nutrizionale aggressiva orale, enterale o parenterale di pazienti malnutriti ed è contrassegnata da ipofosfatemia, ipopotassiemia, carenza di vitamine (soprattutto tiamina), edema periferico, rabdomiolisi, convulsioni, emolisi.^{28,42,89}

L'ipofosfatemia è la caratteristica predominante e la causa principale della sindrome. La patogenesi dell'ipofosfatemia inizia quando le scorte di fosforo sono deplete per la denutrizione. Quando i pazienti sono alimentati con carboidrati, il glucosio causa rilascio di insulina, che innesca il riassorbimento di fosfato cellulare (e potassio e magnesio). L'insulina stimola anche le cellule a produrre una varietà di molecole deplete (es, adenosina trifosfato e 2,3-difosfoglicerato), che depauperano ulteriormente le scorte corporee di fosfato. La mancanza di intermediari fosforilati causa ipossia tessutale e conseguente alterata contrattilità miocardica, diminuzione della gettata sistolica, insufficienza cardiaca e aritmie e insufficienza respiratoria per incapacità del diaframma a contrarsi, anche se insufficienza respiratoria e necessità di ventilazione meccanica sono rare. Possono verificarsi anche alterazione della contrattilità muscolare, stanchezza, mialgia e tetania, rabdomiolisi, sintomi gastrointestinali quali diarrea, tremori, parestesie, delirio e convulsioni, encefalopatia di Wernicke, per carenza di tiamina e, seppur raramente, mielinolisi centrale pontina.^{42,90}

Il rischio di sviluppare la sindrome da rialimentazione è direttamente correlata con la quantità di peso perso durante l'episodio corrente, essendo a maggior rischio i pazienti che perdono peso più del 70% del peso corporeo ideale o hanno un IMC <15-16 kg/m² e la rapidità del recupero del peso.⁹¹ Altri fattori di rischio includono bassi livelli basali di fosfato, potassio o magnesio e scarso o assente introito nutrizionale nei 5-10 giorni precedenti.

La sindrome da rialimentazione può essere evitata ripristinando il peso gradualmente ed evitando un aumento molto rapido dell'apporto calorico giornaliero. Le carenze elettrolitiche presenti devono essere corrette prima di iniziare il processo di rialimentazione. I pazienti con edema marcato o una fosforemia <2 mg/dL devono essere ospedalizzati.

La farmacoterapia non è, invece, un trattamento di prima linea: i pensieri distorti circa l'immagine corporea e il cibo solitamente non rispondono alla farmacoterapia né i farmaci come terapia di mantenimento, aiutano a ritardare o prevenire le recidive.^{34,39} Inoltre, molti pazienti rifiutano di assumere farmaci, in particolare quelli che prevedono aumento di peso.

L'unica classe di farmaci che ha dimostrato di

poter essere utile per recuperare peso sono gli antipsicotici e tra questi l'unica è l'olanzapina (da 2,5 a 10 mg al giorno), mentre altri antipsicotici (risperidone e quetiapina), al pari di altre categorie di farmaci (antidepressivi, ansiolitici, cannabinoidi) non hanno dimostrato alcun beneficio. Il principale effetto avverso dell'olanzapina è la sedazione, ma ci sono preoccupazioni sulla durata dei benefici così come delle possibili complicanze metaboliche con il trattamento a lungo termine.⁹²⁻⁹⁶

È ragionevole ricorrere alla farmacoterapia, invece, per trattare le comorbidità psicopatologiche: nei pazienti con grave comorbidità depressiva o ansiosa, che persiste nonostante il recupero del peso è ragionevole provare un antidepressivo (esempio, un inibitore selettivo del re-uptake della serotonina) nonostante numerosi studi non ne abbiano dimostrato i benefici; anche il trattamento aggiuntivo con antipsicotici di seconda generazione (es, olanzapina, quetiapina) potrebbe migliorare i sintomi depressivi.^{95,96} Da evitare invece gli antidepressivi triciclici a causa della potenziale cardiotoxicità e il bupropione, perché associato con alta incidenza di convulsioni.

Comunque qualsiasi farmacoterapia dovrebbe essere iniziata a piccoli dosaggi per il basso peso dei pazienti che li espone ad alto rischio di effetti collaterali, a cui si sommano la deplezione di proteine corporee che aumenta la percentuale di farmaco libero (non legato) in circolo e la deplezione di grasso corporeo che diminuisce il volume di distribuzione.^{3,34,39} Le associazioni farmacologiche non sono state studiate nei pazienti con AN e dovrebbero pertanto essere evitate.

Bibliografia

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
- Jenkins PE, Hoste RR, Meyer C, et al. Eating disorders and quality of life: a review of the literature. *Clin Psychol Rev* 2011;31:113-21.
- Andersen AE, Yager J. Eating disorders. In: Sadock, BJ, Sadock, VA, Ruiz P (Eds), Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, Ninth Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. pp 2128.
- Wong CJ. Involuntary weight loss. *Med Clin North Am* 2014;98:625.
- Gaddey HL, Holder K. Unintentional weight loss in older adults. *Am Fam Physician* 2014;89:718.
- Hernández JL, Riancho JA, Matorras P, et al. Clinical evaluation for cancer in patients with involuntary weight loss without specific symptoms. *Am J Med* 2003;114:631.
- Vanderschueren S, Geens E, Knockaert D, et al. The diagnostic spectrum of unintentional weight loss. *Eur J Intern Med* 2005;16:160.
- Marton KI, Sox HC Jr, Krupp JR. Involuntary weight loss: diagnostic and prognostic significance. *Ann Intern Med* 1981;95:568.
- Lankisch P, Gerzmann M, Gerzmann JF, et al. Unintentional weight loss: diagnosis and prognosis. The first prospective follow-up study from a secondary referral centre. *J Intern Med* 2001;249:41.
- McMinn J, Steel C, Bowman A. Investigation and management of unintentional weight loss in older adults. *BMJ* 2011;342:d1732.
- Hill LS, Reid F, Morgan JF, et al. SCOFF, the development of an eating disorder screening questionnaire. *Int J Eat Disord* 2010;43:344.
- Cotton MA, Ball C, Robinson P. Four simple questions can help screen for eating disorders. *J Gen Intern Med* 2003;18:53.
- Mintz LB, O'Halloran MS. The Eating Attitudes Test: validation with DSM-IV eating disorder criteria. *J Pers Assess* 2000;74:489.
- Micali N, Hagberg KW, Petersen I, et al. The incidence of eating disorders in the UK in 2000-2009: findings from the General Practice Research Database. *BMJ Open* 2013;3.
- Pedersen CB, Mors O, Bertelsen A, et al. A comprehensive nationwide study of the incidence rate and lifetime risk for treated mental disorders. *JAMA Psychiatry* 2014; 71:573.
- Hoek HW. Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and other eating disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2006;19:389-94.
- Dalle Grave R, Calugi S. Eating disorder not otherwise specified in an inpatient unit: the impact of altering the DSM-IV criteria for anorexia and bulimia nervosa. *Eur Eat Disord Rev* 2007;15:340-9.
- Keski-Rahkonen A, Hoek HW, Susser ES, et al. Epidemiology and course of anorexia nervosa in the community. *Am J Psychiatry* 2007;164:1259.
- World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. Geneva: World Health Organization; 2011.
- Steinhausen HC, Jakobsen H, Helenius D, et al. A nationwide study of the family aggregation and risk factors in anorexia nervosa over three generations. *Int J Eat Disord* 2015;48:1.
- Davis C, Levitan RD, Kaplan AS, et al. Reward sensitivity and the D2 dopamine receptor gene: A case-control study of binge eating disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:620-8.
- Duncan L, Yilmaz Z, Gaspar H, et al. Significant Locus and Metabolic Genetic Correlations Revealed in Genome-Wide Association Study of Anorexia Nervosa. *Am J Psychiatry* 2017;174:850.
- Phillipou A, Rossell SL, Castle DJ. The neurobiology of anorexia nervosa: a systematic review. *Aust N Z J Psychiatry* 2014;48:128.
- Oberndorfer TA, Frank GK, Simmons AN, et al. Altered insula response to sweet taste processing after recovery from anorexia and bulimia nervosa. *Am J Psychiatry* 2013;170:1143.
- Foerde K, Steinglass JE, Shohamy D et al. Neural mechanisms supporting maladaptive food choices in anorexia nervosa. *Nat Neurosci* 2015;18:1571.

26. Striegel-Moore RH, Rosselli F, Perrin N, et al. Gender difference in the prevalence of eating disorder symptoms. *Int J Eat Disord* 2009;42:471-4.
27. Miller M, Pumariega A. Culture and eating disorders: a historical and cross-cultural review. *Psychiatry* 2001;64:93-110.
28. Mehler PS, Birmingham LC, Crow SJ, et al. Medical complications of eating disorders. In: Grilo CM, Mitchell JE (Eds), *The Treatment of Eating Disorders: A Clinical Handbook*. New York: The Guilford Press; 2010. pp 66.
29. Attia E, Roberto CA. Should amenorrhea be a diagnostic criterion for anorexia nervosa? *Int J Eat Disord* 2009;42:581.
30. Attia E, Becker AE, Bryant-Waugh R, et al. Feeding and eating disorders in DSM-5. *Am J Psychiatry* 2013;170:1237.
31. Tozzi F, Thornton LM, Klump KL, et al. Symptom fluctuation in eating disorders: correlates of diagnostic crossover. *Am J Psychiatry* 2005;162:732.
32. Monteleone P, Di Genio M, Monteleone AM, et al. Investigation of factors associated to crossover from anorexia nervosa restricting type (ANR) and anorexia nervosa binge-purging type (ANBP) to bulimia nervosa and comparison of bulimia nervosa patients with or without previous ANR or ANBP. *Compr Psychiatry* 2011;52:56.
33. Westmoreland P, Krantz MJ, Mehler PS. Medical Complications of Anorexia Nervosa and Bulimia. *Am J Med* 2016;129:30.
34. American Psychiatric Association, Practice Guideline for the Treatment of Patients With Eating Disorders, Third Edition. *Am J Psychiatry* 2006;163:4.
35. Meehan KG, Loeb KL, Roberto CA, et al. Mood change during weight restoration in patients with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2006;39:587.
36. Devlin MJ, Jahraus JP, DiMarco ID. Eating disorders. In: Levenson, JL (Eds), *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychosomatic Medicine*, Second Edition. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2011. pp 305.
37. Raney TJ, Thornton LM, Berrettini W, et al. Influence of overanxious disorder of childhood on the expression of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2008;41:326.
38. Grilo CM. Recent research of relationships among eating disorders and personality disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2002;4:18.
39. *Eating Disorders: Core Interventions in the Treatment of and Management of Anorexia Nervosa, Bulimia Nervosa and Related Eating Disorders*. National Institute for Clinical Excellence, Clinical Guideline 9.
40. Olivares JL, Vázquez M, Fleta J, et al. Cardiac findings in adolescents with anorexia nervosa at diagnosis and after weight restoration. *Eur J Pediatr* 2005;164:383.
41. Cooke RA, Chambers JB, Singh R, et al. QT interval in anorexia nervosa. *Br Heart J* 1994;72:69.
42. Mehler PS, Winkelman AB, Andersen DM, et al. Nutritional rehabilitation: practical guidelines for refeeding the anorectic patient. *J Nutr Metab* 2010;2010.
43. Sachs KV, Harnke B, Mehler PS, et al. Cardiovascular complications of anorexia nervosa: A systematic review. *Int J Eat Disord* 2016;49:238.
44. Johnson GL, Humphries LL, Shirley PB, et al. Mitral valve prolapse in patients with anorexia nervosa and bulimia. *Arch Intern Med* 1986;146:1525.
45. Brown C, Mehler PS. Medical complications of anorexia nervosa and their treatments: an update on some critical aspects. *Eat Weight Disord* 2015;20:419.
46. Mehler PS, Krantz MJ. QT dispersion in anorexia nervosa. *Am J Cardiol* 2005;96:1034.
47. Escudero CA, Potts JE, Lam PY, et al. An Echocardiographic Study of Left Ventricular Size and Cardiac Function in Adolescent Females with Anorexia Nervosa. *Eur Eat Disord Rev* 2016;24:26.
48. Miller KK. Endocrine dysregulation in anorexia nervosa update. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2939.
49. Singhal V, Misra M, Klibanski A. Endocrinology of anorexia nervosa in young people: recent insights. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014;21:64.
50. Katz JL, Boyar R, Roffwarg H, et al. Weight and circadian luteinizing hormone secretory pattern in anorexia nervosa. *Psychosom Med* 1978;40:549.
51. Katz MG, Vollenhoven B. The reproductive endocrine consequences of anorexia nervosa. *BJOG* 2000; 107:707.
52. Bulik CM, Hoffman ER, Von Holle A, et al. Unplanned pregnancy in women with anorexia nervosa. *Obstet Gynecol* 2010;116:1136.
53. Koubaa S, Hällström T, Lindholm C, et al. Pregnancy and neonatal outcomes in women with eating disorders. *Obstet Gynecol* 2005;105:255.
54. Gold PW, Gwirtsman H, Avgerinos PC, et al. Abnormal hypothalamic-pituitary-adrenal function in anorexia nervosa. Pathophysiologic mechanisms in underweight and weight-corrected patients. *N Engl J Med* 1986;314:1335.
55. Lawson EA, Donoho D, Miller KK, et al. Hypercortisolemia is associated with severity of bone loss and depression in hypothalamic amenorrhea and anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4710.
56. Lawson EA, Miller KK, Bredella MA, et al. Hormone predictors of abnormal bone microarchitecture in women with anorexia nervosa. *Bone* 2010;46:458.
57. Gold PW, Kaye W, Robertson GL et al. Abnormalities in plasma and cerebrospinal-fluid arginine vasopressin in patients with anorexia nervosa. *N Engl J Med* 1983;308:1117.
58. Lawson EA, Donoho DA, Blum JI, et al. Decreased nocturnal oxytocin levels in anorexia nervosa are associated with low bone mineral density and fat mass. *J Clin Psychiatry* 2011;72:1546.
59. Lawson EA, Holsen LM, Santin M, et al. Oxytocin secretion is associated with severity of disordered eating psychopathology and insular cortex hypoactivation in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E1898.
60. Singhal V, Tulsiani S, Campoverde KJ, et al. Impaired bone strength estimates at the distal tibia and its determinants in adolescents with anorexia nervosa. *Bone* 2018;106:61.
61. Vestergaard P, Emborg C, Støving RK, et al. Fractures in patients with anorexia nervosa, bulimia nervosa, and other eating disorders--a nationwide register study. *Int J Eat Disord* 2002;32:301.
62. Miller KK, Lawson EA, Mathur V, et al. Androgens in women with anorexia nervosa and normal-weight women with hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1334.

63. Schorr M, Marengi DA, Pulumo RL, et al. Oxytocin and Its Relationship to Body Composition, Bone Mineral Density, and Hip Geometry Across the Weight Spectrum. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:2814.
64. Mehler PS, Sabel AL, Watson T, et al. High risk of osteoporosis in male patients with eating disorders. *Int J Eat Disord* 2008;41:666.
65. Waugh EJ, Woodside DB, Beaton DE, et al. Effects of exercise on bone mass in young women with anorexia nervosa. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43:755.
66. Mehler PS. Diagnosis and care of patients with anorexia nervosa in primary care settings. *Ann Intern Med* 2001;134:1048.
67. Norris ML, Harrison ME, Isserlin L, et al. Gastrointestinal complications associated with anorexia nervosa: A systematic review. *Int J Eat Disord* 2016;49:216.
68. Lowinger K, Griffiths RA, Beumont PJ, et al. Fluid restriction in anorexia nervosa: a neglected symptom or new phenomenon? *Int J Eat Disord* 1999;26:392.
69. Birmingham CL, Tan AO. Respiratory muscle weakness and anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2003;33:230.
70. Steinhausen HC. The outcome of anorexia nervosa in the 20th century. *Am J Psychiatry* 2002;159:1284.
71. Franko DL, Keshaviah A, Eddy KT, et al. A longitudinal investigation of mortality in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Am J Psychiatry* 2013;170:917.
72. Keski-Rahkonen A, Raevuori A, Bulik CM, et al. Factors associated with recovery from anorexia nervosa: a population-based study. *Int J Eat Disord* 2014;47:117.
73. Hoang U, Goldacre M, James A. Mortality following hospital discharge with a diagnosis of eating disorder: national record linkage study, England, 2001-2009. *Int J Eat Disord* 2014;47:507.
74. Fichter MM, Quadflieg N. Mortality in eating disorders - results of a large prospective clinical longitudinal study. *Int J Eat Disord* 2016;49:391.
75. Yao S, Kuja-Halkola R, Thornton LM, et al. Familial Liability for Eating Disorders and Suicide Attempts: Evidence From a Population Registry in Sweden. *JAMA Psychiatry* 2016;73:284.
76. Fedorowicz VJ, Falissard B, Foulon C, et al. Factors associated with suicidal behaviors in a large French sample of inpatients with eating disorders. *Int J Eat Disord* 2007;40:589.
77. Society for Adolescent Health and Medicine, Golden NH, Katzman DK, et al. Position Paper of the Society for Adolescent Health and Medicine: medical management of restrictive eating disorders in adolescents and young adults. *J Adolesc Health* 2015;56:121.
78. Hay P, Chinn D, Forbes D, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of eating disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2014;48:977.
79. Ben-Tovim DI, Walker K, Gilchrist P, et al. Outcome in patients with eating disorders: a 5-year study. *Lancet* 2001;357:1254-7.
80. Attia E, Walsh BT. Behavioral management for anorexia nervosa. *N Engl J Med* 2009;360:500.
81. Hay PJ, Claudino AM, Touyz S, et al. Individual psychological therapy in the outpatient treatment of adults with anorexia nervosa. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;CD003909.
82. Byrne S, Wade T, Hay P, et al. A randomised controlled trial of three psychological treatments for anorexia nervosa. *Psychol Med* 2017;1.
83. Carter FA, Jordan J, McIntosh VV, et al. The long-term efficacy of three psychotherapies for anorexia nervosa: a randomized, controlled trial. *Int J Eat Disord* 2011;44:647.
84. Schmidt U, Oldershaw A, Jichi F, et al. Out-patient psychological therapies for adults with anorexia nervosa: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2012;201:392.
85. Wade TD, Frayne A, Edwards SA, et al. Motivational change in an inpatient anorexia nervosa population and implications for treatment. *Aust N Z J Psychiatry* 2009;43:235.
86. Morris J, Twaddle S. Anorexia nervosa. *BMJ* 2007;334:894.
87. Couturier J, Kimber M, Szatmari P. Efficacy of family-based treatment for adolescents with eating disorders: a systematic review and meta-analysis. *Int J Eat Disord* 2013;46:3.
88. Tchanturia K, Lounes N, Holtum S. Cognitive remediation in anorexia nervosa and related conditions: a systematic review. *Eur Eat Disord Rev* 2014;22:454.
89. Khan LU, Ahmed J, Khan S, et al. Refeeding syndrome: a literature review. *Gastroenterol Res Pract* 2011;2011.
90. Patel AS, Matthews L, Bruce-Jones W. Central pontine myelinolysis as a complication of refeeding syndrome in a patient with anorexia nervosa. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008;20:371.
91. Nutrition Support for Adults: Oral Nutrition Support, Enteral Tube Feeding and Parenteral Nutrition. CG32. Available from: 2006 <http://guidance.nice.org.uk/CG32>
92. Attia E, Kaplan AS, Walsh BT, et al. Olanzapine versus placebo for out-patients with anorexia nervosa. *Psychol Med* 2011;41:2177.
93. Dunican KC, DelDotto D. The role of olanzapine in the treatment of anorexia nervosa. *Ann Pharmacother* 2007;41:111.
94. Kafantaris V, Leigh E, Hertz S, et al. A placebo-controlled pilot study of adjunctive olanzapine for adolescents with anorexia nervosa. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2011;21:207.
95. McKnight RF, Park RJ. Atypical antipsychotics and anorexia nervosa: a review. *Eur Eat Disord Rev* 2010;18:10.
96. Claudino AM, Hay P, Lima MS, et al. Antidepressants for anorexia nervosa. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD004365.

Obesità sarcopenica

Federica Macchi, Piero Brandimarte, Alessio Babbanini, Giulia Amadio, Angela Martini, Alfredo Zanotelli, Giulia Zoso, Andrea P. Rossi

Dipartimento di Medicina, Divisione Geriatrica, Università di Verona, Italia

Introduzione

La prevalenza di obesità negli anziani è aumentata negli ultimi anni: negli Stati Uniti circa il 30% degli uomini e delle donne sopra i 60 anni sono affetti da obesità.¹

Il fisiologico invecchiamento è associato ad un progressivo aumento della massa grassa, ed anche la distribuzione del grasso corporeo cambia con l'età, con aumento del grasso viscerale addominale, riduzione del grasso sottocutaneo addominale e deposizione di grasso ectopico in tessuti come il muscolo scheletrico, il fegato ed il pancreas, senza significative modificazioni del peso corporeo e del BMI.²⁻⁵

Come definire l'obesità sarcopenica

La prevalenza di OS dipende dalla definizione usata (Tabella 1). Una definizione comune di tale condizione è stata proposta da Baumgartner *et al.*:^{6,7} OS è stata definita come concomitanza di sarcopenia e di elevata quantità di massa grassa (>27% nell'uomo e >38% nelle donne o un BMI elevato).

La sarcopenia è definita, invece, dal rapporto tra la massa muscolare scheletrica appendicolare (ASM - *appendicular skeletal muscle mass*) e l'altezza al quadrato.

Newman *et al.*⁷ hanno osservato che la prevalenza di sarcopenia nei soggetti anziani sovrappeso o obesi differisce significativamente in relazione al metodo usato per definire la sarcopenia; in tale studio, sono stati usati due criteri per definire la sarcopenia: i) rapporto tra la massa magra appendicolare (aLM - *ap-*

pendicular lean mass) e l'altezza al quadrato; ii) aLM in realzione ad altezza e massa grassa totale.

Dai risultati ottenuti da questo studio è emerso che, poiché gli individui obesi presentano una tendenza all'incremento contemporaneo sia del grasso corporeo totale che del grasso libero, essi possono avere un quantitativo assoluto apparentemente *normale* di massa muscolare e non apparire sarcopenici, anche se la massa muscolare è inadeguata al loro peso. Come conseguenza, anche un elevato BMI può mascherare la presenza di sarcopenia. A tal proposito, la definizione di Baumgartner⁶ può sottostimare la sarcopenia nei soggetti sovrappeso o obesi e la prevalenza di OS.

Una definizione alternativa di OS è stata proposta da Davison *et al.*,⁸ che definisce obesi sarcopenici i soggetti che si collocano nei due quintili superiori di grasso corporeo e nei tre inferiori di massa muscolare. Applicando tale definizione ad un campione di 1391 uomini e 1526 donne di età ≥ 70 anni, la prevalenza di OS è rispettivamente del 9,6% e del 7,4%.⁸

Le definizioni date di OS presentano, tuttavia, alcuni limiti, sia per quanto riguarda la sarcopenia che per quanto riguarda il sovrappeso e l'obesità.

Nella definizione di sarcopenia non vengono presi in considerazione aspetti fondamentali: i) la qualità del muscolo, in termini di miosteatosi (MS) e miofibrili (MF), alterazioni che aumentano con l'età e che non vengono documentate con BIA (bioimpedenza) e DXA (*Dual energy X-ray absorptiometry*), metodi utilizzati per la definizione di sarcopenia; ii) la funzione del muscolo in termini di forza e prestazione, che si riducono maggiormente rispetto alla massa muscolare con l'età. L'*European Working Group on Sarcopenia in Older People* ha sviluppato una definizione clinica di sarcopenia che per la diagnosi stessa di sarcopenia raccomanda di considerare anche la riduzione in forza e prestazione, oltre alla riduzione in massa muscolare.⁹

L'importanza di questi aspetti è sostenuta dall'evidenza che la qualità del muscolo, valutata come rapporto tra quantità di muscolo e forza muscolare, dev'essere presa in considerazione in particolare nei soggetti obesi, come dimostrato in diversi studi,¹⁰⁻¹² in quanto una definizione di sarcopenia basata solo su una ridotta massa muscolare è subottimale.

Altri limiti sono legati alle definizioni di sovrapp-

Corrispondente: Andrea P. Rossi, Geriatria B, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Healthy Aging Center Verona, Italia.
E-mail: andrea.rossi@hotmail.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2019
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2019; 7(7):91-94

peso ed obesità: i) poiché con l'invecchiamento si osserva soprattutto l'aumento del grasso viscerale addominale, senza modifiche del BMI, l'utilizzo di un indice di distribuzione della massa grassa può essere più rappresentativo che quello del grado di massa grassa: per questa ragione, la misura della circonferenza addominale è più adeguata del BMI. Inoltre, anche il rapporto ASM/h² è stato recentemente suggerito come strumento per la definizione di OS;¹³ ii) con l'invecchiamento, anche la deposizione del grasso ectopico tende ad aumentare e anche questo aspetto deve essere considerato nella definizione di OS.

Patogenesi dell'obesità sarcopenica

La riduzione della massa muscolare legata all'età e l'aumento della massa grassa sembrano essere strettamente correlate dal punto di vista patogenetico. Inoltre, la riduzione di massa e forza muscolare porta a disabilità dal punto di vista motorio; questa, a sua volta, determina una riduzione dell'attività fisica, del dispendio energetico e, conseguentemente, un aumento di peso.¹⁴

L'obesità è associata ad uno stato di infiammazione sub-acuta a basso grado, che, attraverso la pro-

duzione di diverse adipochine e citochine (come IL-6, leptina, TNF-alpha) si manifesta sia a livello sistemico (insulino-resistenza, metabolismo energetico e secrezione di GH) che a livello locale (miosteatosi e miofibrosi), comportando una progressiva riduzione della massa muscolare ed un aumento della massa grassa. Inoltre, il grado e la distribuzione del tessuto adiposo influenzano direttamente lo stato di infiammazione e la progressione della sarcopenia,¹⁵ intaccando la qualità del muscolo, promuovendo i processi di MF e MS e riducendo il potenziale rigenerativo delle cellule staminali muscolari.

È stato dimostrato che la MS è strettamente correlata a disordini metabolici, riduzione della forza, bassi punteggi nei test di performance e disabilità motoria.¹⁶ Il meccanismo con cui questo fenomeno avvenga non è ancora stato compreso appieno, ma in diversi studi si è osservato come la produzione di adipochine e citochine dal tessuto adiposo soprattutto viscerale addominale determini leptino-resistenza, inferiore ossidazione degli acidi-grassi nel muscolo, deposizione di grasso ectopico e insulino-resistenza.^{17,18}

Inoltre, la MF è associata ad una riduzione di forza muscolare, elasticità ed apporto ematico al muscolo, con conseguente aumento dell'atrofia.¹⁹

Sia il grado di MS che il grado di MF sono asso-

Tabella 1. Definizioni di OS.

Studio	Definizione di obesità sarcopenica	N.	Età media (SD)	Prevalenza
New Mexico Aging Process Study	<ul style="list-style-type: none"> Sarcopenia: massa muscolare scheletrica -2SD sotto la media della popolazione giovane o <7,26 kg/m² negli uomini and <5,45 kg/m² nelle donne Obesità: percentuale di grasso corporeo in più rispetto alla media o >27% negli uomini e >38% nelle donne 	831	60 and over	M: 4,4% F: 3,0%
NHANES III	<ul style="list-style-type: none"> Sarcopenia: due quartili inferiori di massa muscolare (<9,12 kg/m² negli uomini e <6,53 kg/m² nelle donne) Obesità: due quintili superiori di massa grassa (>37,2% negli uomini e >40,0% nelle donne) 	2982	M: 76,3 (1,7) F: 77,3 (2,2)	M: 9,6% F: 7,4%
Verona Health ABC Study, Italy	<ul style="list-style-type: none"> Sarcopenia: due quintili inferiori di massa muscolare (<5,7 kg/m² nelle donne) Obesità: due quintili superiori di massa grassa (>42,9% nelle donne) 	167	F: 71,7 (2,4)	F: 12,4%
BLSA (Baltimore Longitudinal Study on Aging)	<ul style="list-style-type: none"> Ridotta forza fisica: terzile inferiore sesso specifico di forza di impugnatura (<33 kg per gli uomini e <20 kg per le donne) Obesità: BMI ≥30 kg/m² 	1026	75,8 (7,1)	M: 3,5% F: 6,6%
InCHIANTI, Italy	<ul style="list-style-type: none"> Ridotta forza fisica: terzile inferiore sesso specifico di forza di impugnatura (<32 kg for men and <18 kg for women) Obesità: BMI ≥30 kg/m² 	856	74,3 (6,9)	M: 6,3% F: 8,7%
LASA (Longitudinal Aging Study Amsterdam)	<ul style="list-style-type: none"> Ridotta forza fisica: terzile inferiore sesso specifico di forza di impugnatura (<33 kg per gli uomini and <20 kg per le donne) Obesità: BMI ≥30 kg/m² 	1189	75,8 (7,2)	M: 5,1% F: 8,9%
EXERNET Study, Spain	<ul style="list-style-type: none"> Sarcopenia: due quintili inferiori di massa muscolare (<8,61 kg/m² in men and <6,19 kg/m² in women) Obesità: due quintili superiori di massa grassa (>30,3% in men and >40,9% in women) 	3176	M: 72,4 (5,5) F: 72,1 (5,2)	M: 17,7% F: 14,0%
Health 2000 Survey, Finland	<ul style="list-style-type: none"> Ridotta forza fisica: terzile inferiore sesso specifico di forza di impugnatura (<322 N per gli uomini and <176 N per le donne) Obesità: BMI ≥30 kg/m² 	1413	75,8 (7,1)	M: 6,1% F: 11,0%

ciati ad un aumento di adiposità, con una distribuzione centrale del grasso e un profilo metabolico peggiore. Gli anziani sarcopenici con una peggior qualità muscolare dimostrata istologicamente, presentano maggiori valori di BMI e di circonferenza addominale.¹⁸

Implicazioni cliniche dell'obesità sarcopenica

Limitazioni funzionali e disabilità

Alcune evidenze indicano che quando obesità e deterioramento muscolare coesistono, essi agiscono sinergicamente sul rischio di sviluppo di effetti negativi sullo stato di salute.

In un recente studio di Rolland *et al.*²⁰ è stato dimostrato che le donne con OS, rispetto a quelle che hanno una composizione corporea sana, hanno un odds più alto di 2,60 di avere difficoltà a salire le scale, più alto di 2,35 di avere difficoltà a scendere le scale e più alto di 1,54 di sviluppare difficoltà al movimento.

Infine, è stato dimostrato che combinando la forza di impugnatura e la massa grassa si ottiene il miglior predittore di basso score di funzione fisica.²¹

Questi risultati dimostrano che la *dinopenia* (che indica l'associazione tra elevata quantità di massa grassa e bassa forza muscolare) e obesità hanno effetti negativi ed indipendenti sulla funzione fisica.

Patologia polmonare e OS

L'OS è associata ad una peggiore funzione polmonare, come dimostrato in alcuni studi.^{22,23}

Inoltre, poiché in particolare il grasso addominale è più deleterio per la funzione polmonare in posizione supina, l'impatto negativo dell'OS sulla funzione polmonare negli anziani nella pratica clinica potrebbe essere anche più rilevante di quanto dimostrato.

Conseguenze cardiovascolari e metaboliche dell'OS

L'associazione tra obesità, alterazioni metaboliche e patologie cardiovascolari è stata osservata anche nella popolazione anziana ed in particolare alcune evidenze mostrano l'associazione tra sarcopenia e diabete.¹¹

Recentemente, è stata dimostrata l'associazione tra OS (valutata come rapporto tra ASM e grasso viscerale addominale), sindrome metabolica e stiffness-arteriosa.¹³ questi risultati suggeriscono che, considerando la distribuzione del grasso corporeo nella definizione di sarcopenia, l'associazione tra sindrome metabolica e danno vascolare assume maggior evidenza.

Inoltre, il rischio di mortalità associato all'obesità concomitante con la scarsa forza muscolare è stato valutato in uno studio prospettico con soggetti maschi inizialmente sani: si è dimostrato che i soggetti sovrappeso con scarsa forza fisica hanno un rischio di

mortalità 1,39 volte più alto rispetto ai soggetti normopeso e con più elevata forza.²⁴

L'aumentata mortalità correlata alla OS è un dato importante e può essere d'aiuto per chiarire alcuni aspetti ancora non completamente spiegati circa la relazione tra obesità nell'anziano e mortalità.^{25,26}

Trattamento

Il trattamento dell'OS deve essere considerato per la prognosi negativa a cui questa condizione è associata. Qualsiasi trattamento dell'OS deve mirare a ridurre in particolare il grasso addominale, mantenendo integrità della massa muscolare dal punto di vista funzionale e migliorando la sua qualità. A tal proposito devono essere considerate alcune raccomandazioni:

- Prima di iniziare qualsiasi trattamento, è importante valutare l'andamento del peso del soggetto e le sue abitudini alimentari, tenendo presente che diverse condizioni patologiche croniche dell'età geriatrica si associano ad un calo ponderale, elemento che segna il passaggio ad una fase più grave di malattia.
- Le restrizioni caloriche devono essere moderate (deficit massimo di calorie di 500 Kcal/die): i) la perdita di peso deve essere entro il range del 5-10%; ii) la dieta deve essere arricchita con proteine ad elevato valore biologico (almeno 1,2 g/kg/die) e si devono considerare supplementazioni con preparati arricchiti con aminoacidi essenziali ad elevato contenuto di leucina.
- È necessario combinare la dieta all'esercizio fisico aerobico.
- È fondamentale la supplementazione con vit. D e calcio.

Conclusioni

Con l'invecchiamento, la perdita di massa muscolare e l'aumento di massa grassa contribuiscono allo sviluppo di OS.

Individuare i soggetti anziani con OS potrebbe aiutare ad identificare un gruppo di soggetti esposti a gravi rischi per la salute; l'OS può, d'altro canto, aiutare a chiarire la correlazione tra obesità, morbidità e mortalità nell'anziano. Infine, la prognosi negativa associata a questa condizione morbosa, impone la necessità di trattamento specifico.

Bibliografia

1. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States. JAMA 1999-2004;295:1549-55.

2. Prentice AM, Jebb SA. Beyond body mass index. *Obes Rev* 2001;2:141-7.
3. Zamboni M, Armellini F, Harris T, et al. Effects of age on body fat distribution and cardiovascular risk factors in women. *Am J Clin Nutr* 1997;66:111-5.
4. Unger RH. Minireview: weapons of lean body destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. *Endocrinology* 2003;144:5159-65.
5. Rossi AP, Fantin F, Zamboni GA, et al. Predictors of ectopic fat accumulation in liver and pancreas in obese men and women. *Obesity* 2011;19:1747-54.
6. Baumgartner RN. Body composition in healthy aging. *Ann N Y Acad Sci* 2000;904:437-48.
7. Newman AB, Lee JS, Visser M, et al. Weight change and the conservation of lean mass in old age: the Health, Aging and Body Composition Study. *Am J Clin Nutr* 2005;82:872-8.
8. Davison KK, Ford ES, Cogswell ME, et al. Percentage of body fat and body mass index are associated with mobility limitations in people aged 70 and older from NHANES III. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1802-9.
9. Cruz Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2010;39:412-23.
10. Villareal DT, Banks M, Siener C, et al. Physical frailty and body composition in obese elderly men and women. *Obes Res* 2004;12:91-6.
11. Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, et al. Sarcopenic obesity definition, etiology and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;11:693-700.
12. Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, et al. Accelerated loss of skeletal muscle strength in older adults with type 2 diabetes: the Health, aging and body composition study. *Diabetes Care* 2007;30:1507-12.
13. Lim KI, Yang SJ, Kim TN, et al. The association between the ratio of visceral fat of thigh muscle area and metabolic syndrome: the Korean sarcopenic obesity study (KSOS). *Clin Endocrinol* 2010;73:588-94.
14. Nair KS. Aging muscle. *Am J Clin Nutr* 2005;81:953-63.
15. Schrage MA, Metter EJ, Simonsick E, et al. Sarcopenic Obesity and inflammation in the InCHIANTI study. *J Appl Physiol* 2007;102:919-25.
16. Goodpaster BH, Thaete FL, Kelley DE. Thigh adipose tissue distribution is associated with insulin resistance in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2000;71:885-92.
17. Zoico E, Rossi A, Di Francesco V, et al. Adipose tissue infiltration in skeletal muscle of healthy elderly men: relationship with body composition, insulin resistance, and inflammation at the systemic and tissue level. *J Gerontol Med Sci* 2010;3:295-9.
18. Unger RH. Longevity, lipotoxicity and leptin: the adipocyte defense against feasting and famine. *Biochimie* 2005;87:57-64.
19. Huard J, Li Y, Fu FH. Muscle injuries and repair: current trends in research. *J Bone Joint Surg Am* 2002;8:822-32.
20. Rolland Y, Lauwers-Cances V, Cristini C, et al. Difficulties with physical function associated with obesity, sarcopenia, sarcopenic - obesity in community - dwelling elderly women: the EPIDOS study. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1895-900.
21. Choquette S, Bochar DR, Doyon CY, et al. Relative strength as a determinant of mobility in elders 67-84 years age. A nuage study: nutrition as a determinant of successful aging. *J Nutr Health Aging* 2010;14:190-5.
22. Rossi AP, Fantin F, Di Francesco V, et al. Body composition and pulmonary function in elderly: a 7-year longitudinal study. *Int J Obes* 2008;32:1423-30.
23. Rossi AP, Watson NL, Newman AB, et al. Effects of body composition and adipose tissue distribution on respiratory function in elderly men and women: the health aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011;66:801-8.
24. Rantanen T, Guralnik JM, Foley D, et al. Midlife hand grip strength as a predictor of old age disability. *JAMA* 1999;281:558-60.
25. Zamboni M, Mazzali G, Fantin F, et al. Sarcopenic Obesity: a new category of obesity in the elderly. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:388-95.
26. Hiransuthikul A, Rattananupong T, Klaewsongkram J, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DIHS/DRESS): 11 years retrospective study in Thailand. *Allergol Int* 2016;65:432-8.

FODMAP e *gluten sensitivity*: quali evidenze e quale dieta?

Claudia Tieri

Dirigente Medico, Ospedale San Paolo, Bari, Italia

Celiachia, sensibilità al glutine e allergia al grano

Lo spettro dei disordini correlati al glutine si è arricchito negli ultimi tempi di una nuova condizione morbosa definita *Gluten Sensitivity* o *Sensibilità al Glutine*, la quale va ad aggiungersi alla celiachia e all'allergia al grano, conosciute da tempo.

La celiachia è una malattia autoimmune che colpisce circa l'1% della popolazione mondiale¹ e ha una prevalenza dello 0,7% negli Stati Uniti.²

Si tratta di una malattia cronica, sistemica, immuno-mediata innescata dall'ingestione di glutine, caratterizzata da atrofia dei villi duodenali che può causare una grande varietà di sintomi intestinali ed extraintestinali. Precedentemente considerata una malattia rara, essa è ora riconosciuta come comune, con una crescente prevalenza mondiale. Può essere associata a dolore addominale e distensione, diarrea cronica e calo ponderale, sebbene la maggior parte dei pazienti affetti presentino manifestazioni non classiche, tra cui anemia, gonfiore, infertilità o altri sintomi. La miriade di manifestazioni cliniche può portare ad un ritardo nella diagnosi.³ La celiachia è anche associata ad aumento della mortalità,⁴ delle malattie linfoproliferative⁵ e delle fratture osteoporotiche.⁶ Il sospetto clinico della malattia deve essere seguito dall'esecuzione di test sierologici che, se positivi indurranno la prosecuzione dell'iter diagnostico con l'esofagogastroduodenoscopia.

La sensibilità al glutine non celiaca (NCGS) o *gluten sensitivity* è caratterizzata da sintomi intestinali (diarrea, stitichezza, gonfiore e dolore addominale) ed extraintestinali (ansia, affaticamento, fibromialgia,

mente annebbiata e mal di testa)⁷ associati all'ingestione di glutine in soggetti in cui sia stata esclusa la celiachia o l'allergia al grano.⁸ Quella della *Gluten Sensitivity* è pertanto al momento una diagnosi di esclusione, caratterizzata dalla negatività dei test immunologici per l'allergia al grano (anticorpi di classe IgE diretti verso il grano e PRICK test), dalla negatività per la sierologia tipica per celiachia (anticorpi antiendomio ed antitransglutaminasi) e da una biopsia intestinale normale o con alterazioni minime (Marsh 0 o Marsh 1 con incremento dei linfociti intraepiteliali, ma con villi assolutamente normali). La *Gluten Sensitivity*, infatti, non dispone al momento di marcatori anticorpali specifici atti ad identificare questa condizione e l'unica alterazione immunologica che è possibile ritrovare nei pazienti con sensibilità al glutine è la positività per anticorpi anti gliadina di prima generazione, i ben noti AGA, che vengono ritrovati positivi nel 40-50% dei pazienti con *Gluten Sensitivity*. Generalmente, la positività degli AGA nei casi di GS è di classe IgG, più raramente di classe IgA. Sul piano genetico la *Gluten Sensitivity* presenta una positività per HLA-DQ2 e/o DQ8 nel 50% dei casi circa rispetto al riscontro di questi markers genetici nel 99% dei celiaci e nel 30% della popolazione generale.

Sebbene il glutine abbia dimostrato di indurre una risposta immunitaria adattativa nei pazienti con celiachia, è stato suggerito che il tessuto intestinale dei pazienti con sensibilità al glutine mostri un numero ridotto di cellule T-regolatorie, ciò potrebbe indicare che il sistema immunitario innato sia coinvolto in pazienti che sviluppano sensibilità al glutine.⁹ Come stimolatori principali di queste cellule immunitarie innate sono stati proposti gli inibitori della tripsina amilasi del frumento (ATI), piuttosto che il glutine.¹⁰ Un confronto tra celiachia e sensibilità al glutine non celiaca è mostrato nella Tabella 1.

Sensibilità al glutine o sindrome dell'intestino irritabile?

A complicare l'iter diagnostico ci sono altre patologie intestinali, tra cui ad esempio la sindrome dell'intestino irritabile. Vazquez-Roque *et al.*¹¹ hanno condotto uno studio randomizzato controllato a Ro-

Corrispondente: Claudia Tieri, Dirigente Medico, Ospedale San Paolo, Bari, Italia.
E-mail: claudia.tieri@libero.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2019
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2019; 7(7):95-104

chester, nel Minnesota, in 45 pazienti con IBS-D (sdr dell'intestino irritabile con alvo prevalentemente diarroico) nei quali la sierologia per celiachia era risultata negativa e che attualmente mantenevano una dieta regolare (contenente glutine). A questi pazienti è stata assegnata in modo casuale una dieta contenente glutine (GCD) o priva di glutine (GFD) per un periodo di 4 settimane. I soggetti che non hanno assunto il glutine, hanno avuto significativamente meno movimenti intestinali al giorno rispetto a quelli che lo hanno consumato (95% CI: -0.652, -0.015; P = 0,04). Coloro i quali hanno consumato glutine HLA-DQ 2/8 positivi hanno avuto un aumento maggiore dei loro movimenti intestinali al giorno rispetto a quelli che erano HLA-DQ 2/8 negativi (P = 0,019). Il glutine era anche associato ad una più alta permeabilità dell'intestino tenue [misurata sia dall'escrezione cumulativa di mannitolo (P = 0,028) sia dal rapporto di escrezione del lattulosio-mannitolo (P = 0,0012)], e questo risultato era maggiore negli HLA DQ2/8 positivi rispetto agli HLA-DQ2/8 negativi.

I risultati suggeriscono che il glutine può avere un effetto sulla funzione della barriera intestinale nei pz con sdr dell'intestino irritabile ad alvo prevalentemente diarroico, specialmente in quei pazienti con aplotipi HLA associati alla celiachia. Questi risultati hanno supportato le scoperte di Wahnschaffe et al. secondo cui il glutine svolge un ruolo di primo piano in IBS-D.

Test negativi ma risposta clinica al glutine

Due studi di Biesiekierski *et al.*^{12,13} hanno affrontato il fenomeno comune dei pazienti che assumono una dieta priva di glutine auto-prescritta per migliorare i sintomi intestinali e/o non intestinali.

Il loro primo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, pubblicato nel 2011,¹² consi-

steva in pazienti con sindrome dell'intestino irritabile che avevano già riportato un miglioramento sintomatico con dieta gluten free nonostante il test negativo per celiachia (determinata dall'assenza di HLA DQ2/DQ8 o da normale biopsia duodenale eseguita durante dieta contenente glutine). In questo studio, condotto in Australia, 34 partecipanti hanno ricevuto glutine o placebo (sotto forma di fette di pane e muffin senza glutine o contenenti glutine) quotidianamente durante una dieta gluten free, per un massimo di 6 sett. Tra i pazienti assegnati casualmente a ricevere glutine, il 68% ha riferito un controllo inadeguato dei sintomi, inclusi sintomi gastrointestinali e stanchezza, rispetto al solo 40% del gruppo placebo. In particolare, quelli del gruppo con glutine hanno riportato un peggioramento dei sintomi entro 1 settimana dall'inizio della dieta di intervento. I pazienti di entrambi i gruppi sono stati testati per gli aplotipi HLA DQ2 / DQ8 e per l'induzione di anticorpi anti-gliadina, ma nessuno dei due test è risultato predittivo di un peggioramento dei sintomi con il glutine. I risultati hanno supportato la nozione che la sensibilità al glutine non celiaca è un'entità clinica distinta che non può più essere attribuita al placebo, ma non è ancora noto un chiaro meccanismo fisiopatologico.

Colpa del glutine o del cibo ad elevato contenuto di FODMAP?

Biesiekierski *et al.*¹³ ha poi pubblicato uno studio di follow-up nel 2013 su 37 pazienti con autodiagnosi di sintomi indotti dal glutine, trattati per 2 settimane con una dieta a contenuto ridotto di oligo-di-monosaccaridi e polioli fermentati (FODMAP) e che sono stati quindi assegnati in modo casuale a ricevere una dieta ad alto contenuto di glutine, una dieta a basso contenuto di glutine o una dieta gluten free con proteine del siero di latte per 1 settimana.

Tabella 1. Confronto tra celiachia e sensibilità al glutine non celiaca.

	Celiachia	Sensibilità al glutine non celiaca
Prevalenza	1%	Sconosciuta
Sintomi	Variabili	Variabili
Markers genetici	DQ2/DQ8	Nessuno conosciuto
Markers Sierologici	Transglutaminasi tissutali, Ab antigliadina, Gliadina deamidata, Ab antiendomiso	Nessuno (Ab antigliadina)
Istologia duodenale	Atrofia dei villi	Normale
Rischio di malignità	Si	Nessuno conosciuto
Rischio di Osteoporosi	Si	Nessuno conosciuto
Approccio diagnostico	Stabilito	Non stabilito
Durata di malattia	Cronica	Sconosciuta

Sono stati esclusi i pazienti celiaci (test HLA-DQ2 / 8 negativo e biopsia duodenale normale in endoscopia mentre seguivano una dieta contenente glutine). I punteggi complessivi dei sintomi gastrointestinali sono migliorati durante il periodo di run-in di 2 settimane comprendente una dieta a basso FODMAP ($P < 0,0001$), ma tutti i sintomi sono peggiorati significativamente ($P = 0,001$) durante il trattamento dietetico, indipendentemente dalla dieta. In contrasto con il loro studio precedente, gli investigatori ora non hanno trovato alcun effetto specifico di una dieta contenente glutine su pazienti con sensibilità al glutine non celiaca; piuttosto, c'è stato un miglioramento dei sintomi con una dieta con un contenuto FODMAP basso. I risultati di questo secondo studio di Biesiekierski *et al.* ha suggerito la possibilità che la risposta clinica a una dieta gluten free da parte di pazienti con sensibilità al glutine non celiaca potrebbe non essere dovuta al glutine stesso in alcuni o nella maggior parte dei casi, ma al fatto che una dieta gluten free condivide alcune caratteristiche con una dieta a basso FODMAP e che quest'ultima sia alla guida dell'effetto.

Di Sabatino *et al.*¹⁴ hanno arruolato 61 pazienti con sospetta sensibilità al glutine non celiaca in Italia in uno studio in doppio cieco, controllato con placebo. I pazienti che seguivano una dieta contenente glutine per ≥ 2 mesi prima dello screening sono stati sottoposti a test sierologici per celiachia e allergia al grano e ad endoscopia con biopsie duodenali per escludere la celiachia. I pazienti hanno quindi iniziato una rigida dieta priva di glutine per una settimana e sono stati assegnati in modo casuale a ricevere 1 capsula di glutine di grano purificato g 4,375 o amido di riso come placebo ogni giorno per 1 settimana. Dopo un periodo di washout di 2 settimane, i gruppi sono stati successivamente incrociati per 1 settimana aggiuntiva. La maggior parte dei pazienti non ha mostrato differenze nel punteggio dei sintomi durante la fase del glutine rispetto alla fase del placebo, sebbene 3 pazienti abbiano raggiunto punteggi dei sintomi sufficientemente alti da essere identificati dagli autori come realmente sensibili al glutine. Nessun biomarcatore era predittivo nell'identificazione di quei pochi pazienti che avevano una risposta sintomatica di gran lunga maggiore al glutine rispetto al placebo.

Più di recente, Elli *et al.*⁷ ha pubblicato un trial in doppio cieco, controllato con placebo e senza glutine in Italia. Un totale di 134 pazienti senza celiachia o allergia al grano (confermati con test sierologici e, in caso di alto sospetto per CD, con biopsia duodenale) che hanno riportato sintomi gastrointestinali con glutine sono stati arruolati e hanno completato la fase 1 dello studio, in cui hanno seguito una rigorosa dieta gluten free per 3 sett. Dei 134 pazienti di fase 1, 101 (75,3%) sono stati ritenuti sensibili alla dieta gluten free sulla base della valutazione dei sintomi. Questi pazienti sono

passati alla fase 2 della prova in cui sono stati assegnati in modo casuale a ricevere glutine o placebo per una settimana sotto forma di capsule. Come nel caso del processo di Di Sabatino *et al.*, la capsula del placebo conteneva amido di riso. Tuttavia, la dose di glutine in questo studio era più alta: 5,6 g. Dopo 1 settimana, c'è stato un periodo di washout di una settimana, dopo di che i gruppi sono stati incrociati per un'altra settimana. Complessivamente, i soggetti dello studio hanno riportato un peggioramento del loro benessere durante la somministrazione di glutine rispetto alla somministrazione di placebo ($P = 0,05$). Dei 97 pazienti che hanno completato la seconda fase dello studio, solo il 14% ha avuto una recidiva sintomatica durante la somministrazione cieca di glutine, suggerendo nuovamente che una percentuale minoritaria di pazienti risponde negativamente al glutine, almeno nelle dosi somministrate in questi studi.

Nel complesso, questi studi hanno risultati variabili e, in alcuni casi, contrastanti. Ma un tema ricorrente in questi studi è che i pazienti che rispondevano sintomaticamente al glutine alimentare manifestavano sintomi sia intestinali che extraintestinali.

L'importanza dei sintomi extraintestinali distingue l'alterata sensibilità al glutine non celiaca dalla sindrome del colon irritabile (variante con diarrea).

Tra i pazienti presentati a un centro di ricerca di celiachia nel Maryland e classificati come affetti da sensibilità al glutine non celiaca, i sintomi più comuni riportati oltre al dolore addominale sono stati eczema e/o eritema, mal di testa, annebbiamento, affaticamento e depressione.¹⁵

Uno studio del gruppo australiano ha esaminato specificamente i risultati neuropsichiatrici. Peters *et al.*¹⁶ hanno studiato 22 pazienti con sindrome dell'intestino irritabile, che sono migliorati dopo una dieta gluten free e che sono stati assegnati in modo casuale a ricevere una dieta a breve termine di glutine, proteine del siero o placebo, seguiti da un periodo di washout e crossover. L'ingestione di glutine è stata associata a punteggi più elevati di depressione generale rispetto al placebo, ma non rispetto alle proteine del siero di latte. I sintomi gastrointestinali sono stati indotti in modo simile in tutte le tipologie dietetiche. Sono necessari ulteriori studi focalizzati specificamente su ciascuna di queste manifestazioni extraintestinali di sensibilità al glutine non celiaca per analizzare la loro importanza e la fisiopatologia.

Approccio al paziente

Data la mancanza di biomarcatori predittivi e il grande effetto placebo mostrato in questi studi, rimane una grande incertezza sulla natura della sensibilità al glutine non celiaca. Come tale, quando un paziente mostra un miglioramento con una dieta gluten free ed

è stata esclusa la celiachia, si affronta una condizione a fisiopatologia sconosciuta. Con l'aumento della consapevolezza pubblica di sensibilità al glutine non celiaca e della popolarità della dieta gluten free, gastroenterologi e medici di base assistono sempre più pazienti che evitano il glutine. Uno studio del 2014¹⁷ su 84 pazienti che evitano il glutine nonostante fosse stata esclusa la celiachia, ha riportato che il 79% dei pazienti era di sesso femminile e che il 30% dei pazienti risultava avere una diagnosi alternativa. Le più comuni di queste diagnosi alternative erano la crescita eccessiva batterica intestinale (SIBO), l'intolleranza al fruttosio o al lattosio, la colite microscopica e la gastroparesi. I pazienti che evitano il glutine segnalano comunemente intolleranze alimentari oltre al lattosio e al fruttosio.

Secondo il gruppo di esperti internazionali alla conferenza di Salerno sulla sensibilità al glutine non celiaca,⁸ prima di un'indagine per le diagnosi alternative deve esserci innanzitutto una valutazione adeguata per la presenza di celiachia o allergia al grano con l'uso di marcatori sierologici. I marcatori sierologici per la celiachia si normalizzeranno una volta avviata una dieta gluten free, come anche l'istologia duodenale.¹ Pertanto, alcuni pazienti che sembrano avere una sensibilità al glutine non celiaca possono effettivamente avere una celiachia che non viene rilevata perché i test sono stati eseguiti dopo che la dieta gluten free era già stata avviata. Un sondaggio in corso¹⁸ in 147 pazienti che riteneva di avere una sensibilità al glutine non celiaca ha rilevato che il 62% aveva un'insufficiente esclusione di celiachia. Dei 75 pazienti sottoposti a esofagogastroduodenoscopia con biopsia, solo il 29% aveva un'adeguata assunzione di glutine al momento della biopsia duodenale per escludere la celiachia. Nel 15% dei pazienti intervistati, non sono stati condotti test sierologici, HLA o endoscopici. Questo studio evidenzia il fatto che i pazienti che apparentemente hanno una sensibilità al glutine non celiaca, spesso non sono stati adeguatamente indagati per la celiachia o per altre diagnosi alternative. Oltre a celiachia e allergia al grano non diagnosticati, altre possibili eziologie di sintomi in pazienti con sospetta sensibilità al glutine non celiaca possono essere immunità innata agli inibitori della tripsina amilasi¹⁰ o ai FODMAP¹³ piuttosto che al glutine stesso.

Come per il protocollo diagnostico in due fasi degli esperti di Salerno, i pazienti con sospetta sensibilità al glutine non celiaca dopo una dieta contenente glutine in cui celiachia e allergia al grano sono stati esclusi, devono essere valutati prima per la reattività clinica con una dieta gluten free seguita da una reintroduzione del glutine per misurare gli effetti della reintroduzione di glutine nella dieta.⁸ Il glutine che viene reintrodotta nella dieta deve avere un contenuto di inibitori della tripsina alfa-amilasi definito ed essere

privo di FODMAP. Se la risposta alla reintroduzione del glutine è negativa, i pazienti devono quindi essere valutati per altre possibili diagnosi come sopra descritto, come SIBO, intolleranza ai FODMAP o altre intolleranze alimentari.

Alterata sensibilità al glutine o celiachia

Sebbene entrambe le condizioni siano trattate con una dieta gluten free, ci sono validi motivi per avviare un'indagine per determinare se un paziente ha sensibilità al glutine non celiaca o celiachia. Per i pazienti con celiachia, la dieta gluten free è una prescrizione per tutta la vita con conseguenze sia economiche che sociali.¹ Al contrario, la durata e il grado di esclusione del glutine necessari per i pazienti con sensibilità al glutine non celiaca non sono stati stabiliti. I prodotti senza glutine sono più costosi e meno commercialmente disponibili rispetto alle loro controparti di grano,¹⁹ ed è particolarmente difficile mangiare fuori casa e nei ristoranti.^{20,21} La dieta gluten free è anche spesso carente di fibre e di alcuni nutrienti, comprese le vitamine del gruppo B.²² Una diagnosi di celiachia ha anche implicazioni per i familiari, che potrebbero aver bisogno di uno screening per la malattia. Infine, un'indagine sulla causa dei sintomi del paziente può scoprire diagnosi alternative, tra cui SIBO, colite microscopica o altre intolleranze alimentari, che possono avviare alla necessità di una dieta gluten free a lungo termine.

Glutine e benefici sulla salute

Sebbene la letteratura sulla sensibilità al glutine non celiaca riguardi principalmente le persone con una risposta avversa sintomatica al glutine alimentare, la dieta priva di glutine è diventata anche popolare come metodo per migliorare la salute e il benessere generale, anche tra individui apparentemente asintomatici. In uno studio basato sul questionario del 2014²³ in 942 atleti senza celiachia, più del 40% dei soggetti riferiva di seguire una dieta gluten free in più del 50% dei pasti. I motivi adottati, includevano la convinzione che la dieta avrebbe diminuito l'infiammazione sistemica e migliorato le prestazioni atletiche. Per esplorare ulteriormente questo concetto, Lis *et al.*²⁴ hanno progettato uno studio crossover randomizzato, controllato, in doppio cieco su 13 ciclisti non-celiaci. I soggetti sono stati assegnati in modo casuale a ricevere una settimana di dieta contenente glutine o gluten free e poi incrociati dopo un periodo di washout di 10 giorni. Sono stati raccolti dati sui sintomi gastrointestinali e sulle prestazioni atletiche alla fine di ogni dieta e non sono state riscontrate differenze significative a breve termine tra la dieta gluten free e dieta contenente glu-

tine. Saranno necessari studi futuri per esplorare ulteriormente se questa tendenza degli atleti che seguono una dieta priva di glutine è giustificata, e se questa dieta comporta una differenza significativa nelle prestazioni atletiche o nel benessere generale.

Il ruolo della dieta FODMAP nella sensibilità al glutine non celiaca

Esiste una significativa sovrapposizione tra i sintomi gastrointestinali di NCGS e sindrome dell'intestino irritabile (IBS). Le manifestazioni extraintestinali di NCGS (mancanza di benessere, stanchezza, cefalea, annebbiamento del cervello, anemia, ansia e intorpidimento) rispondono alle modificazioni dietetiche e la differenziano dall'IBS.⁸ Una recente revisione della letteratura ha evidenziato che una dieta a basso contenuto di FODMAP ha un potenziale di miglioramento dei sintomi clinici nell'alterata sensibilità al glutine. Inoltre alcune evidenze suggeriscono ulteriore vantaggio in caso di aderenza simultanea a dieta a basso contenuto di FODMAP e priva di glutine.

Ci sono prove che i pazienti con alterata sensibilità al glutine potrebbero potenzialmente beneficiare della restrizione di FODMAP con o senza restrizione del glutine. I risultati suggeriscono che un sottogruppo di pazienti con alterata sensibilità al glutine ha in realtà un'intolleranza ai FODMAP. I FODMAP possono essere un fattore causale nei sintomi gastrointestinali e in una certa misura nei sintomi extraintestinali come affaticamento e perdita di vitalità in alcuni pazienti con NCGS.

In uno studio fondamentale che ha stabilito l'esistenza attuale di NCGS come entità separata, è stato dimostrato che il glutine induce sintomi gastrointestinali ed extraintestinali in pazienti senza CD.²⁵ In particolare, in questo test di studio, il glutine era privo di FODMAP. In un altro studio dello stesso gruppo, i soggetti che erano già leggermente migliorati con dieta gluten free sono ulteriormente migliorati con una dieta a basso contenuto di FODMAP²⁶ e non sono peggiorati a seguito di reintroduzione di glutine.

FODMAP, *Oligo-, di- e mono-saccaridi e polioli fermentabili*, rappresenta un gruppo eterogeneo di carboidrati e polioli altamente fermentabili ma scarsamente assorbiti a catena corta. L'acronimo FODMAP è stato coniato per la prima volta nel 2005 da Gibson e Shepherd alla Monash University di Melbourne, in Australia, in un articolo che suggeriva un collegamento tra lo stile di vita occidentale, l'assunzione di cibi ricchi di FODMAP e la suscettibilità alla malattia di Crohn.²⁷ Poco dopo, il gruppo australiano si è concentrato sull'uso di una dieta a basso contenuto di FODMAP nel trattamento della sindrome dell'intestino irritabile (IBS),²⁸ e in uno dei loro documenti più

influenti ha dimostrato che il miglioramento dei sintomi nei pazienti con IBS e sospetta sensibilità al glutine non celiaca non era correlata all'esclusione del glutine, ma alla concomitante riduzione dell'assunzione di FODMAP determinata dalla dieta priva di glutine (GFD).

Le linee guida australiane e quelle della British Dietetic Association (BDA) recentemente rivedute per la gestione dietetica dell'IBS raccomandano la dieta low-FODMAP nei pazienti con IBS.²⁹ Una meta-analisi del 2016 supporta l'efficacia di una dieta a basso FODMAP nel trattamento dei sintomi gastrointestinali funzionali.³⁰ Il trattamento con la dieta a basso FODMAP è stato anche sostenuto per la diverticolite,³¹ i sintomi gastrointestinali indotti dall'esercizio³² e le malattie infiammatorie dell'intestino.³³ Anche se questi studi indicano che un sottogruppo di pazienti con IBS può trarre beneficio dalla dieta a basso FODMAP,³⁰ ci sono ancora molte domande aperte riguardanti la fisiologia, l'efficacia e la sicurezza di questo trattamento dietetico.

Cos'è FODMAP?

FODMAP non è una singola entità, ma un gruppo di composti, tra cui oligosaccaridi (fruttani, frutto-oligosaccaridi = FOS e galatto-oligosaccaridi = GOS), disaccaridi (lattosio), monosaccaridi (fruttosio) e polioli (sorbitolo, mannitolo, maltitolo, xilitolo, polidestrosio e isomalto). L'elenco degli alcoli dietetici (polioli) comprende decine di composti utilizzati ampiamente e imprevedibilmente dall'industria alimentare come addensanti e dolcificanti. Il lattosio appartiene ai FODMAP solo in individui che mostrino non-persistenza di alti livelli di lattasi, che è una percentuale altamente variabile di soggetti in diverse popolazioni. D'altra parte, il lattulosio è un disaccaride non assorbibile somministrato per via orale che viene utilizzato nel trattamento della stitichezza, un problema che interessa molti pazienti con IBS, e dovrebbe essere assolutamente evitato nei soggetti sottoposti all'esclusione FODMAP.

La definizione FODMAP si basa su caratteristiche funzionali invece che biochimiche: l'essere scarsamente assorbibile e altamente fermentabile nell'intestino è il comune denominatore dei FODMAP. Potrebbero esacerbare i sintomi dell'IBS attraverso vari meccanismi, come l'aumento del volume d'acqua nel piccolo intestino, la produzione di gas a livello del colon e la motilità intestinale. Viceversa, i FODMAP hanno importanti effetti fisiologici: aumentano la massa delle feci, aumentano l'assorbimento del calcio, modulano la funzione immunitaria e diminuiscono i livelli di colesterolo sierico, triacilgliceroli e fosfolipidi. Stimolano selettivamente la crescita di alcuni gruppi microbici come i bifidobatteri (effetto prebiotico).³⁴ Grazie alla loro ca-

pacità di stimolare la crescita della microflora intestinale non patogena, FOS e GOS sono sempre più inclusi nei prodotti alimentari e negli alimenti per lattanti.³⁵ La fermentazione di carboidrati piccoli e fermentabili nel colon determina la produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA = acetato, propionato e butirato) che hanno un effetto trofico sul metabolismo dei colociti aumentando la produzione di energia e la proliferazione cellulare e proteggendo contro il colon cancro.^{36,37} Tutti gli effetti positivi sopra menzionati sono ovviamente persi con la dieta a basso FODMAP.

I confini di una dieta low-FODMAP non sono perfettamente noti. L'apprezzabile lavoro del gruppo di Melbourne ha prodotto alcune tabelle analitiche sul contenuto alimentare di specifici FODMAP,³⁸⁻⁴⁰ tuttavia, i) in questo elenco mancano molti articoli commerciali; e ii) il contenuto di FODMAPs in verdure è altamente variabile, ad es., secondo il grado di maturazione.⁴¹ Inoltre, le possibili interazioni tra FODMAP e altri nutrienti non sono ancora chiare.

Infine, quanto è *normale* e quanto è basso il consumo di FODMAP non è stato ancora definito in termini quantitativi.

La scoperta che la dieta a basso FODMAP migliora i sintomi IBS rispetto a una dieta normale non dimostra che questo trattamento è superiore all'intervento dietetico convenzionale IBS, ad esempio, la restrizione di alimenti ricchi di fibre, amido resistente, frutta fresca, caffè, tè, alcol, bevande gassate e sorbitolo, come raccomandato dalle linee guida del *British National Institute for Health and Care Excellence* (NICE).⁴²

In effetti, studi comparativi sull'efficacia della dieta a basso FODMAP rispetto ai consigli dietetici adeguati per IBS non hanno mostrato un chiaro vantaggio della dieta a basso FODMAP: i) in uno studio negli Stati Uniti, il 40%-50% dei pazienti ha riferito adeguato sollievo dalla propria sdr dell'intestino irritabile nella variante con diarrea sia grazie ad una dieta a basso FODMAP che ad una dieta basata su linee guida NICE modificate, anche se la dieta a basso FODMAP ha portato un miglioramento significativamente maggiore nei singoli sintomi di IBS, in particolare dolore e gonfiore, rispetto alla dieta NICE;⁴³ ii) in uno studio svedese la gravità dei sintomi di IBS è stata ridotta sia nei gruppi con basso FODMAP che nei gruppi convenzionali di dieta IBS, al termine di un periodo di trattamento di quattro settimane.⁴⁴

A causa della mancanza di un biomarker di *intolleranza al FODMAP*, il gold standard per dimostrare il ruolo causale dei FODMAP, così come altre intolleranze/allergie alimentari, rimane lo studio in doppio cieco con controllo placebo (DBPC). Tre studi di sfida ai FODMAP hanno mostrato che alte dosi di fruttosio o fruttani peggiorano significativamente i sintomi dell'IBS.⁴⁵⁻⁴⁷ Un altro studio randomizzato su DBPC ha mostrato che i sintomi gastrointestinali aumenta-

vano significativamente dopo l'assunzione di sorbitolo e mannitolo in pazienti con IBS rispetto ai controlli.³⁸ Non sono disponibili altri studi di sfida DBPC per altri FODMAP o per diete contenenti FODMAP misti.

La durata del trattamento con la dieta a basso FODMAP è piuttosto breve nella maggior parte degli studi pubblicati. Questa è una limitazione per la valutazione dell'efficacia a lungo termine della dieta a basso FODMAP. L'IBS è una condizione cronica/ricorrente ma questo trattamento è difficile da mantenere nel tempo, a causa di molte esclusioni alimentari. In un recente studio di follow-up su pazienti con IBS o disturbo infiammatorio intestinale (IBD) trattati con la dieta a basso FODMAP, solo un terzo era ancora aderente alla dieta dopo un follow-up mediano di 18 mesi.⁴⁸ Gli inventori della dieta a basso contenuto di FODMAP suggeriscono una dieta libera *all-FODMAP* per due mesi seguita da una sfida seriale con un FODMAP a settimana (il cosiddetto piano di reintroduzione FODMAP).⁴⁹ Non solo non è chiaro il rationale di questa sfida, dato che non ci si aspetta che gli effetti fisiologici dei FODMAP cambino in un così breve periodo di tempo, ma è anche poco pratico, poiché l'elenco di alimenti da reintrodurre su base settimanale è estremamente lungo.

Una dieta a basso contenuto di FODMAP è un approccio sicuro?

La drastica riduzione dell'assunzione di FODMAP potrebbe avere conseguenze ancora poco chiare sul metabolismo dei colociti, microbiota intestinale e sullo stato nutrizionale.

Ci sono buone prove a sostegno del concetto che il microbiota intestinale è alterato nei pazienti con IBS. Diversi studi recenti hanno riportato un aumento dell'abbondanza relativa di Firmicutes, principalmente Clostridium cluster XIVa e Ruminococcaceae, insieme a una riduzione dell'abbondanza relativa di Bifidobacteria. Sono stati segnalati anche una minore diversità e una maggiore instabilità del microbiota nei pazienti con IBS rispetto ai controlli.⁵⁰ Una dieta low-FODMAP, paradossalmente, non corregge queste modificazioni del microbiota, ma induce cambiamenti simili, riducendo la conta dei Bifidobatteri⁵¹ e l'abbondanza batterica totale,⁵² mentre aumenta l'abbondanza di Ruminococcaceae.⁵³ Questo trattamento dietetico induce riduzione dei livelli di Faecalibacterium prausnitzii fecale e totale di acidi grassi cardiaci/acido n-butirrico.⁴⁷ Al momento mancano ampie analisi della composizione del microbiota, della funzionalità e dei prodotti di fermentazione in relazione alla generazione dei sintomi. Infine, rimangono da determinare gli effetti a lungo termine dei cambiamenti del microbiota indotti dalla dieta a basso FODMAP.

Una dieta low-FODMAP impone un'importante

restrizione delle scelte alimentari a causa dell'eliminazione di alcuni alimenti di base, come derivati del grano, latticini contenenti lattosio, molte verdure e legumi e diversi tipi di frutta (Tabella 2).

Nonostante la mancanza di studi sulle conseguenze nutrizionali a lungo termine della dieta a basso FODMAP, i possibili rischi di questo trattamento possono essere desunti dai dati disponibili per altre diete di esclusione. Per quanto riguarda l'assunzione di cereali, l'esclusione di frumento, segale e orzo è la stessa della dieta priva di glutine utilizzata per il trattamento della celiachia. Le indagini nutrizionali hanno dimostrato che quest'ultima comporta il rischio di riduzione dell'assunzione di fibre, calcio, ferro, zinco, acido folico e altre vitamine del gruppo B.⁵⁴ Ci si può aspettare che un'assunzione carente di fibre alimentari si verifichi anche più frequentemente nella dieta a basso FODMAP, a causa di una significativa restrizione di altre fonti di fibre, come frutta, verdura e legumi. Le conseguenze di una dieta povera di fibre possono essere particolarmente deleterie nei soggetti che lamentano costipazione come manifestazione di IBS. La restrizione dei prodotti lattiero-caseari contenenti lattosio può aumentare la tendenza alla scarsa disponibilità di calcio poiché i) questi elementi sono una fonte primaria di calcio; e verrebbe perso ii) l'effetto promuovente del lattosio sull'assorbimento del calcio.^{55,56} Una dieta a basso FODMAP può anche essere povera di antiossidanti naturali, come flavonoidi, carotenoidi e vitamina C contenuti in alcune verdure ricche di FODMAP (ad es. Cavolfiore, cipolla, aglio), o acido fenolico e antociani presenti in frutta e more. Il grano (che è escluso dalla dieta a basso contenuto di FODMAP) è una fonte importante di acidi fenolici, come acido ferulico, acido caffeico, acido p-cumarico, acido p-idrossibenzoico, acido vanillico e acido protocatechuico.⁵⁷ Infine, l'esclusione dei latticini con una dieta a basso FODMAP può favorire una carenza di vitamina D.⁵⁸

Il futuro

Poiché esiste ancora grande incertezza riguardante la sensibilità al glutine non celiaca, saranno necessa-

rie ulteriori indagini per determinare la fisiopatologia delle manifestazioni gastrointestinali ed extraintestinali di tale condizione clinica. In studi futuri, potrebbe essere utile escludere i pazienti con una forte risposta al placebo dal resto della sperimentazione. Le prove esistenti sono limitate dalle loro brevi durate; pertanto, le sperimentazioni future potrebbero beneficiare di periodi di studio più lunghi. Sarebbero utili, inoltre, studi focalizzati su sintomi extraintestinali specifici di alterata sensibilità al glutine non celiaca (ad esempio, uno studio che utilizza la risonanza magnetica funzionale per esplorare il sintomo cognitivo comunemente definito dai pazienti come *nebbie cerebrali*). Infine, l'indagine sull'effetto del glutine sul microbioma duodenale e colonico potrebbe aiutare a chiarire i biomarcatori e il meccanismo mediante il quale il glutine induce i sintomi in individui selezionati. Inoltre, la dieta low-FODMAP può avere un impatto positivo sui sintomi dell'IBS, in particolare gonfiore e diarrea. Tuttavia, resta da dimostrare se questo regime è superiore alle diete IBS convenzionali. Sebbene alcune evidenze suggeriscano che il glutine e i FODMAP insieme possono avere effetti additivi sulla sintomatologia clinica della sensibilità al glutine non celiaca e alcuni pazienti potrebbero migliorare aderendo a una dieta povera di FODMAP e/o in combinazione con una dieta priva di glutine,¹³ considerando che le nostre conoscenze sulla sensibilità al glutine non celiaca sono ancora insufficienti, la combinazione di studi traslazionali su potenziali meccanismi, insieme a studi clinici più ampi e di alta qualità sul ruolo degli interventi dietetici e la revisione dei criteri per definire meglio la sensibilità al glutine non celiaca in ambito clinico, ci aiuterebbe a capire meglio questa condizione sfuggente e complessa.

La drastica riduzione dell'assunzione di FODMAP, infatti, potrebbe avere conseguenze fisiologiche sul metabolismo dei colociti, sul microbiota intestinale e sullo stato nutrizionale, che necessitano di ulteriori indagini. Potrebbe essere utile prendere in considerazione l'uso di supplementi nutrizionali per evitare possibili carenze indotte da una rigorosa dieta a basso FODMAP a lungo termine.

Tabella 2. Alimenti comuni che devono essere esclusi dalla dieta a basso FODMAP.

Cibo	Da escludere (elevato contenuto di FODMAP)
Cereali e derivati	Grano, Orzo, segale
Legumi	Tutto (lenticchie, fagioli, ceci, soia, piselli)
Verdure	Carciofi, asparagi, cavolfiori, aglio, porri, funghi, cipolle, scalogno, piselli
Frutta	Mele, albicocche, pere asiatiche, more, ciliegie, fichi, jackfruit, manghi, nettarine, pesche, pere, cachi, prugne, tamarillo, anguria, pesche bianche, uva
Prodotti lattiero-caseari	Latte regolare, gelato, formaggi a pasta molle, yogurt

Bibliografia

1. Lebwohl B, Ludvigsson JF, Green PHR. Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *BMJ* 2015;351:h4347.
2. Rubio-Tapia A, Ludvigsson JF, Brantner TL, et al. The prevalence of celiac disease in the United States. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1538-44.
3. Green PHR, Stavropoulos SN, Panagi SG, et al. Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey. *Am J Gastroenterol* 2001;96:126-31.
4. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekbom A, et al. Small-intestinal histopathology and mortality risk in celiac disease. *JAMA* 2009;302:1171-8.
5. Elfström P, Granath F, Ekstrom Smedby K, et al. Risk of lymphoproliferative malignancy in relation to small intestinal histopathology among patients with celiac disease. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:436-44.
6. Ludvigsson JF, Michaelsson K, Ekbom A, Montgomery SM. Coeliac disease and the risk of fractures - a general population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:273-85.
7. Elli L, Tomba C, Branchi F, et al. Evidence for the presence of non-celiac gluten sensitivity in patients with functional gastrointestinal symptoms: results from a multicenter randomized double-blind placebo-controlled gluten challenge. *Nutrients* 2016;8:84.
8. Catassi C, Elli L, Bonaz B, et al. Diagnosis of non-celiac gluten sensitivity (NCGS): the Salerno Experts' Criteria. *Nutrients* 2015;7:4966-77.
9. Fasano A, Sapone A, Zevallos V, Schuppan D. Non-celiac gluten sensitivity. *Gastroenterology* 2015;148:1195-204.
10. Schuppan D, Zevallos V. Wheat amylase trypsin inhibitors as nutritional activators of innate immunity. *Dig Dis* 2015;33:260-3.
11. Vazquez-Roque MI, Camilleri M, Smyrk T, et al. A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function. *Gastroenterology* 2013;144:903-11.e3.
12. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, et al. Gluten causes gastro-intestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011;106:508-14.
13. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, et al. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology* 2013;145:320-8.e1.
14. Di Sabatino A, Volta U, Salvatore C, et al. Small amounts of gluten in subjects with suspected non-celiac gluten sensitivity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1604-12.e3.
15. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012;10:13.
16. Peters SL, Biesiekierski JR, Yelland GW, et al. Randomised clinical trial: gluten may cause depression in subjects with non-coeliac gluten sensitivity—an exploratory clinical study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1104-12.
17. Tavakkoli A, Lewis SK, Tennyson CA, et al. Characteristics of patients who avoid wheat and/or gluten in the absence of celiac disease. *Dig Dis Sci* 2014;59:1255-61.
18. Biesiekierski JR, Newnham ED, Shepherd SJ, et al. Characterization of adults with a self-diagnosis of non-celiac gluten sensitivity. *Nutr Clin Pract* 2014;29:504-9.
19. Lee AR, Ng DL, Zivin J, Green PH. Economic burden of a gluten-free diet. *J Hum Nutr Diet* 2007;20:423-30.
20. Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, et al. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology* 2009;137:88-93.
21. DiGiacomo DV, Tennyson CA, Green PH, Demmer RT. Prevalence of gluten-free diet adherence among individuals without celiac disease in the USA: results from the Continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2009–2010. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:921-5.
22. Shepherd SJ, Gibson PR. Nutritional inadequacies of the gluten-free diet in both recently-diagnosed and long-term patients with coeliac disease. *J Hum Nutr Diet* 2013;26:349-58.
23. Lis D, Stellingwerff T, Shing CM, et al. Exploring the popularity, experiences and beliefs surrounding gluten-free diets in non-coeliac athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2015;25:37-45.
24. Lis DM, Stellingwerff T, Kitic CM, et al. No effects of a short-term gluten-free diet on performance in non-celiac athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2015;47:2563-70.
25. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011;106:508-14.
26. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, et al. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology* 2013;145:320-8.e3.
27. Gibson P, Shepherd SJ. Personal view: Food for thought - Western lifestyle and susceptibility to Crohn's disease. The FODMAP hypothesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1399-409.
28. Gibson PR, Shepherd SJ. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:252-8.
29. McKenzie YA, Bowyer RK, Leach H, et al. British Dietetic Association systematic review and evidence-based practice guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults (2016 update). *J Hum Nutr Diet* 2016;29:549-75.
30. Marsh A, Eslick EM, Eslick GD. Does a diet low in FODMAPs reduce symptoms associated with functional gastrointestinal disorders? A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr* 2016;55:897-906.
31. Uno Y, van Velkinburgh JC. Logical hypothesis: Low FODMAP diet to prevent diverticulitis. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016;7:503-12.
32. Lis D, Ahuja KD, Stellingwerff T, et al. Case Study: Utilizing a Low FODMAP Diet to Combat Exercise-Induced Gastrointestinal Symptoms. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2016;26:481-7.
33. Durchschein F, Petritsch W, Hammer HF. Diet therapy for inflammatory bowel diseases: The established and the new. *World J Gastroenterol* 2016;22:2179-94.

34. Staudacher HM, Irving PM, Lomer MC, Whelan K. Mechanisms and efficacy of dietary FODMAP restriction in IBS. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol* 2014;11:256-66.
35. Sabater-Molina M, Larqué E, Torrella F, Zamora S. Dietary fructooligosaccharides and potential benefits on health. *J Physiol Biochem* 2009;65:315-28.
36. Andoh A, Tsujikawa T, Fujiyama Y. Role of dietary fiber and short-chain fatty acids in the colon. *Curr Pharm Des* 2003;9:347-58.
37. Blachier F, Beaumont M, Andriamihaja M, et al. Changes in the Luminal Environment of the Colonic Epithelial Cells and Physiopathological Consequences. *Am J Pathol* 2017;187:476-86.
38. Yao CK, Tan H-L, van Langenberg DR, et al. Dietary sorbitol and mannitol: Food content and distinct absorption patterns between healthy individuals and patients with irritable bowel syndrome. *J Hum Nutr Diet* 2014;27:S263-75.
39. Biesiekierski JR, Rosella O, Rose R, et al. Quantification of fructans, galacto-oligosaccharides and other short-chain carbohydrates in processed grains and cereals. *J Hum Nutr Diet* 2011;2:154-76.
40. Muir JG, Rose R, Rosella O, et al. Measurement of Short-Chain Carbohydrates in Common Australian Vegetables and Fruits by High-Performance Liquid Chromatography (HPLC). *J Agric Food Chem* 2009;57:554-65.
41. Liang Z, Sang M, Fan P, et al. Changes of polyphenols, sugars, and organic acid in 5 *Vitis* genotypes during berry ripening. *J Food Sci* 2011;76:C1231-8.
42. The National Institute for Health and Care Excellence. NICE Clinical Guidelines, No 61. Irritable Bowel Syndrome in Adults: Diagnosis and Management of Irritable Bowel Syndrome in Primary Care; Last Updated: February 2015; National Collaborating Centre for Nursing and Supportive Care: London, UK; Royal College of Nursing: London, UK, February 2008.
43. Eswaran SL, Chey WD, Han-Markey T, et al. A Randomized Controlled Trial Comparing the Low FODMAP Diet vs. Modified NICE Guidelines in US Adults with IBS-D. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1824-32.
44. Whigham L, Joyce T, Harper G, et al. Clinical effectiveness and economic costs of group versus one-to-one education for short-chain fermentable carbohydrate restriction (low FODMAP diet) in the management of irritable bowel syndrome. *J Hum Nutr Diet* 2015;28:687-96.
45. Shepherd SJ, Parker FC, Muir JG, Gibson PR. Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: Randomized placebo-controlled evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:765-71.
46. Major G, Pritchard S, Murray K, et al. Colon Hypersensitivity to Distension, Rather Than Excessive Gas Production, Produces Carbohydrate-Related Symptoms in Individuals With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2017;152:124-33.
47. Hustoft TN, Hausken T, Ystad SO, et al. Effects of varying dietary content of fermentable short-chain carbohydrates on symptoms, fecal microenvironment, and cytokine profiles in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2016 [Epub ahead of print].
48. Maagaard L, Ankersen DV, Végh Z, et al. Follow-up of patients with functional bowel symptoms treated with a low FODMAP diet. *World J Gastroenterol* 2016;22:4009-19.
49. Shepherd S, Gibson P. *The Complete Low FODMAP Diet: A Revolutionary Plan for Managing IBS and Other Digestive Disorders*, 1st ed.; The Experiment, LLC: New York, NY, USA, 2013.
50. Rajilic'-Stojanovic' M, Jonkers DM, Salonen A, et al. Intestinal microbiota and diet in IBS: Causes, consequences, or epiphenomena? *Am J Gastroenterol* 2015;110:278-87.
51. Staudacher HM, Lomer MC, Anderson JL, et al. Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J Nutr* 2012;142:1510-8.
52. Halmos EP, Christophersen CT, Bird AR, et al. Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment. *Gut* 2015;64:93-100.
53. Rajilic'-Stojanovic' M, Jonkers DM, Salonen A, et al. Intestinal microbiota and diet in IBS: Causes, consequences, or epiphenomena? *Am J Gastroenterol* 2015;110:278-87.
54. Vici G, Belli L, Biondi M, Polzonetti V. Gluten free diet and nutrient deficiencies: A review. *Clin Nutr* 2016;35:1236-41.
55. Infante D, Tormo R. Risk of inadequate bone mineralization in diseases involving long-term suppression of dairy products. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:310-3.
56. Abrams SA, Griffin IJ, Davila PM. Calcium and zinc absorption from lactose-containing and lactose-free infant formulas. *Am J Clin Nutr* 2002;76:442-6.
57. Brewer MS. Natural antioxidants: Sources, compounds, mechanisms of action, and potential applications. *Compr Rev Food Sci Food Saf* 2011;10:221-47.
58. Gröber U, Reichrath J, Holick MF. Live Longer with Vitamin D? *Nutrients* 2015;7:1871-80.

Non-commercial use only

Dieta priva di glutine: quali rischi (in assenza di celiachia)?

Flavio Tangianu

Ospedale Luini Confalonieri - Luino, ASST Settelaghi, Varese, Italia

Introduzione

Pur perdendosi nella notte dei tempi l'utilizzo del grano come alimento principale della nostra dieta, da qualche decennio si fanno largo tendenze alimentari che spesso non sono supportate da alcuna evidenza scientifica che ne certifichi un reale necessità o beneficio. Se invece ci soffermassimo meglio ad analizzare questi dati, potremo notare come la dieta con glutine rivesta ragionevolmente un ruolo protettivo nei confronti delle principali patologie croniche di cui la popolazione ormai è affetta, considerandone l'aumentata aspettativa di vita. Dato per assodato che nemmeno l'attività sportiva ne trae beneficio, l'attenzione si sposta sulla possibilità che un simile regime dietetico con il passare del tempo possa esporci al rischio di un accumulo di metalli pesanti nell'organismo a causa dell'aumentata assunzione di alimenti quali pesce e verdure che malgrado l'apparente salubrità li contengono. Pertanto la dieta priva di glutine andrebbe consigliata alle sole persone che ne traggono un reale beneficio clinico netto, nel bilancio tra pro e contro, e cioè alla popolazione affetta da malattia celiaca.

Il grano: tra qualità e tendenze

Il grano è l'alimento più consumato al mondo e provvede al 56% del fabbisogno energetico dell'individuo ed al 50% dell'intake proteico giornaliero.¹ È il costituente principale di tutte le linee guida dietetiche e il suo uso si perde nella notte dei tempi: sicuramente risale al periodo in cui l'uomo da cacciatore è diventato agricoltore e la preferenza del grano rispetto a ce-

reali più poveri è da ascrivere probabilmente alla plasticità del glutine. Quindi gli aspetti benefici del grano sono ormai universalmente riconosciuti e sono presenti in letteratura numerosi studi e metanalisi di importante rilevanza (anche se, bisogna dire, talvolta non esenti da bias).

Il glutine è un composto proteico costituito da gliadine e glutenine e si trova in alimenti trasformati da frumento e cereali correlati come orzo e segale: ha la facoltà di render più plastici gli alimenti e di permettere una conservazione migliore. Ma, in contrasto con questa visione, la dieta priva di glutine ha guadagnato nell'ultimo decennio una considerevole popolarità nella popolazione generale: negli USA per esempio, nonostante la proporzione di abitanti affetti da celiachia sia stabile dal 2009 al 2011, il mercato degli alimenti gluten-free aumenta annualmente del 28%:² può già darci la dimensione di quale sia l'impatto mondiale di questo nuovo fenomeno alimentare e nonostante l'evidenza che le diete prive di glutine non siano in grado di fornire alcun beneficio per la popolazione non affetta da malattia celiaca.³

Il Dr. Kim Hyenseok e il suo gruppo della Rutgers New Jersey Medical School di Newark hanno utilizzato dati raccolti tra il 2009 e il 2014 su 22.278 tra bambini e adulti negli Stati Uniti: circa lo 0,7% delle persone era celiaca e circa l'1,08% praticava una dieta priva di glutine. In realtà le diete prive di glutine sono ora la pratica alimentare più *trendy* negli Stati Uniti e in altri paesi, e tra i motivi principali per cui queste diete sono utilizzate è la ricerca della perdita di peso⁴ e la percezione che una dieta senza glutine sia più salutare in quanto basata su alimenti poco trattati nella filiera alimentare.⁵

Indicazioni oltre la celiachia

In linea di massima possiamo distinguere i disturbi correlati al glutine in tre categorie: la celiachia, la sensibilità al glutine e l'allergia al frumento.^{2,6}

- L'allergia al frumento è una reazione immunologica avversa specifica per le proteine del grano.^{2,6} La sua prevalenza documentata è piuttosto bassa, stimata circa nello 0,1% degli individui nei paesi occidentalizzati.² Può essere trattata con una dieta

Corrispondente: Flavio Tangianu, Ospedale Luini Confalonieri - Luino, ASST Settelaghi, Varese, Italia.
E-mail: flavio.tangianu@gmail.com

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2019

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2019; 7(7):105-110

priva di frumento che può essere più permissiva rispetto ad una dieta priva di glutine.²

- La sensibilità al glutine (indicata anche come intolleranza al glutine non celiaca), è caratterizzata da una risposta immunologica al glutine in persone geneticamente suscettibili.⁷ La diagnosi clinica si basa sulla risposta all'assunzione di dieta con glutine. I sintomi comuni sono affaticamento, cefalea, ingombro intestinale con aumento del meteorismo e alvo diarroico che spesso vanno a migliorare con una dieta priva di glutine. Probabilmente la soggettività dei sintomi e il miglioramento netto con l'introduzione del nuovo regime dietetico contribuiscono a quella che è la popolarità delle diete senza glutine.
- La celiachia non fa parte della nostra trattazione. Comunque essa si che richiede una rigida dieta priva di glutine, che rimane il gold standard nel paziente celiaco. Inoltre la dieta senza glutine oltre a ridurre e anzi eliminare il danno clinico se adottata precocemente, riduce l'incidenza di patologie correlate del tratto gastrointestinale, comprese le neoplasie.⁸⁻¹⁰

A queste condizioni, secondo alcuni dati, si aggiungono altri quadri clinici espressioni di altre patologie croniche, che beneficiano di una dieta gluten-free, e fra queste rientrano il lupus eritematoso sistemico, la dermatite erpetiforme, la sindrome dell'intestino irritabile, l'artrite reumatoide, il diabete mellito di tipo 1, alcune forme di tiroidite e la psoriasi.^{11,12} Recentemente la dieta glute-free è stata usata anche in pazienti affetti da *Autism Spectrum Disorders* (ASD),^{2,13} ma il suo utilizzo non è supportato da evidenze significative, tanto che non rientra come indicazione tra i trattamenti degli individui con ASD secondo l'*American Academy of Pediatrics*.¹⁴

Dieta priva di glutine e dimagrimento: esistono evidenze?

Il dimagrimento come risultato della dieta priva di glutine^{4,15} non ha al momento alcuna evidenza dal punto di vista scientifico. Alcuni studi riguardanti il peso di pazienti con malattia celiaca ha anzi evidenziato un effetto contrario, portando più spesso ad un aumento del BMI di quei pazienti che già partivano da una condizione di sovrappeso.¹⁶⁻¹⁸ Questa condizione è stata attribuita al fatto che in corso di dieta priva di glutine nel paziente celiaco veniva a migliorare l'assorbimento intestinale dei nutrienti per guarigione della mucosa intestinale. Un'altra considerazione può essere quella che gli alimenti gluten-free tendono ad avere un maggiore apporto energetico rispetto ai loro pari contenenti glutine, oltre alla scarsa presenza di cereali integrali e fibra, che sono dimostrati essere inversamente associati al BMI.¹⁹ Da

non trascurare l'aspetto psicologico: potendo finalmente mangiare, seppur senza glutine, i pazienti celiaci tendono ad assumere una dieta ipercalorica.

Il glutine e la prevenzione delle patologie croniche

L'oligofruztosio e l'inulina, amidi presenti nel grano, hanno la capacità di sostenere la crescita di una sana flora batterica intestinale^{20,21} e possono anche proteggere l'intestino da alcuni tumori, nonché impedire la crescita di ceppi batterici che in alcune condizioni possono produrre endotossine (*Gram negative endotoxin lipopolysaccharide* LPS).²² Queste, arrivando nel torrente ematico, possono nel tempo, comportare alterazione della concentrazione intracellulare del calcio, attraverso l'azione sui canali Sodio/Calcio exchanger 1 (NCX1) con conseguente ipertrofia cardiaca e sviluppo di disfunzione d'organo. Lo stesso meccanismo porterebbe all'instaurarsi di un quadro di infiammazione sistemica che attraverso la stasi venosa periferica comporterebbe ulteriore alterazione della flora microbica intestinale con automantenimento del meccanismo infiammatorio.²³ Il grano contribuisce per circa il 70-78% del totale fabbisogno di oligofruztosio e di inulina nelle diete tipiche del Nord America.^{24,25} Inoltre i carboidrati non digeribili suoi derivati hanno la capacità di ridurre la glicemia post-prandiale e l'insulinemia, i trigliceridi a digiuno e il peso corporeo.²⁶ Anche le difese immunitarie, il metabolismo dei lipidi e l'assorbimento di vitamine e minerali sembra migliorato dalla presenza dell'oligofruztosio nella dieta di tutti i giorni; per cui l'eliminazione del grano dalla comune alimentazione comporterebbe un minor assorbimento di questi oligoelementi e la riduzione delle funzioni metaboliche ed immunitarie, favorendo lo sviluppo di ceppi batterici potenzialmente dannosi²² come *Enterobacteriaceae* ed *E. coli* a discapito di *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Clostridium lituseburense* e *Faecalibacterium prausnitzii*.

Inoltre la privazione del glutine porta con sé e una riduzione dell'apporto di fruttani naturali del grano che hanno una funzione probiotica proteggendo l'intestino dalle alterazioni della flora intestinale, la cui integrità si è evidenziata in diete ricche di derivati del grano, specchio di un buono stato di salute.²⁷ Alcuni studi randomizzati crossover su piccoli campioni di popolazione che venivano sottoposti a dieta con glutine dopo wash-out di due settimane confermavano il potere probiotico del grano integrale con aumento della flora intestinale buona di circa il 7,4%,^{21,26} il che ci può indicare come possa esistere una relazione inversa tra assunzione del cibo integrale e rischio di malattie cardiovascolari.^{28,29}

Un'altra prova della bontà di una dieta contenente glutine è stata estrapolata da piccoli studi crossover

randomizzati che mettevano in evidenza quanto l'aumento dell'assunzione di glutine associato o no all'aumento di fibre comportava una riduzione dei livelli di trigliceridi, acido urico, creatinina nel sangue. In questi studi gli AA concludevano che una maggiore assunzione di proteine vegetali sotto forma di glutine di grano potrebbe avere effetti benefici sui livelli di trigliceridi e ossidazione delle lipoproteine a bassa densità simili a quelle dei grassi monoinsaturi e delle proteine di soia.

Il glutine potrebbe avere un ruolo anche nel controllo della pressione arteriosa, in quanto ci sono segnalazioni che gli idrolizzati della gliadina inibiscono l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE). Come è già noto, l'ACE catalizza il passaggio da angiotensina I (inattiva) ad angiotensina II (estremamente attiva), che tra le sue molteplici azioni tende a degradare la bradichinina (che ha tra l'altro, azione vasodilatatrice). La mancata degradazione della bradichinina, ottenuta dalla mancata produzione di angiotensina II (da ACEi o, nel nostro caso, dagli idrolizzati della gliadina) ha come conseguenza il mantenimento della vasodilatazione.³⁰ Ciò sarebbe più evidente dopo consumo di alimenti integrali.

L'effetto immunostimolante del glutine potrebbe invece essere dovuto all'alto contenuto di glutammina (40% del totale apporto di aminoacidi), in quanto è stato segnalato che una supplementazione di glutammina tende a ridurre l'incidenza di complicanze infettive nei pazienti dopo un intervento chirurgico.³¹ In un piccolo studio, dopo 6 giorni di supplementazione con glutammina si è evidenziato un aumento dell'attività delle cellule natural killer³² che potrebbero essere implicate nel ruolo protettivo contro lo sviluppo di tumori e infezioni virali.

Da tali considerazioni emerge il ruolo importante del consumo di grano come substrato di componenti protettivi verso le patologie croniche e degenerative, emerso anche in una recente metanalisi,³³ che ha messo a confronto diversi studi (circa 45) dei quali 20 europei, 16 statunitensi e 9 asiatici. Gli studi valutavano l'eventuale correlazione tra soggetti che assumevano un maggiore quantitativo di alimenti derivati dal grano, soggetti che assumevano bassi quantitativi di questi alimenti nella propria dieta e l'incidenza di patologie croniche quali cancro, malattia coronarica, ictus e mortalità. Dalla metanalisi emerge che vi è una correlazione positiva tra il maggior introito di derivati del grano e il minor rischio di sviluppare le suddette patologie croniche e in generale si è constatata una riduzione della mortalità. Seppur con i limiti dovuti all'eterogeneità del campione e alla mancanza di informazioni sulle abitudini di vita dei pazienti, i vari studi ci danno un'indicazione importante, che conferma l'importanza fondamentale di questo alimento nel nostro regime alimentare.³³⁻⁴²

Sport e GFD?

Negli ultimi anni è rapidamente aumentata la quota degli atleti non affetti da malattia celiaca che ricorrono ad una GFD, in quanto verrebbe percepito un beneficio sia a livello di salute globale che a livello di prestazione fisica, soprattutto negli sport di endurance.^{43,44}

I cambiamenti nutrizionali che possono verificarsi dopo l'eliminazione del glutine possono migliorare o compromettere la dieta di un atleta.⁴⁵ Gli atleti ritengono che l'aderenza al GFD aumenti la coscienziosità di seguire una dieta sana ed equilibrata.⁴⁵ Tuttavia, l'adozione di una GFD senza un'adeguata consulenza nutrizionale può essere associata ad un aumento della spesa di vitamine del gruppo B, fibre e ferro, oltre a una riduzione della salute intestinale attraverso la riduzione delle popolazioni benefiche di batteri intestinali.⁴⁶ Più recentemente, Shepherd e Gibson⁴⁷ suggeriscono che le inadeguatezze riscontrate in una GFD possono essere collegate a scelte alimentari senza glutine ma non alla dieta stessa.

Pertanto alcuni studi su piccoli gruppi di atleti, come quello proposto da Lis Dana *et al.*⁴⁸ sono stati creati per capire se vi era effettivamente un vantaggio nell'assumere una dieta priva di glutine nel periodo di preparazione di una competizione di endurance. Veniva pertanto valutata sia la prestazione fisica che i sintomi gastrointestinali durante e dopo la prova fisica come anche veniva valutato con prelievo ematico le concentrazioni degli indici di danno intestinale, l'IFABP (intestinal fatty acid binding protein) e i markers infiammatori sistemici quali le interleuchine (IL-1beta, IL6, IL-8, IL-10, IL-15, TNFalfa). In conclusione, dopo aver effettuato sia una dieta GFD (Gluten Free Diet) e una dieta GDC (Gluten Containing Diet), non si sono evidenziate differenze statisticamente significative, sia dal punto di vista della performance ($p=0.37$), che a livello di sintomatologia gastrointestinale ($p>0.11$), dell'IFABP ($p=0.69$) e delle citochine infiammatorie ($p>0.13$).⁴⁸ Si conferma come anche in questo caso i maggiori vantaggi possano essere appannaggio esclusivo dei portatori di malattia celiaca quali beneficiari di un'adeguata GFD con riduzione del danno intestinale e dell'infiammazione sistemica globale⁴⁹ e conseguentemente un miglioramento ipotizzabile della performance.

Il problema dei metalli pesanti

La dieta priva di glutine comporta una variazione sostanziale della qualità dei cibi dove a farla da padrone sono sicuramente riso, pesce, molluschi, crostacei e verdure a foglia verde. Questi alimenti però sono noti per poter avere un inquinamento da metalli pesanti.³⁴⁻³⁶

Aderire a una stretta Gluten Free Diet è una sfida per

le persone che hanno condizioni legate al glutine perché è difficile seguire, ha oneri psicologici e compromette la salute nutrizionale, specialmente nei livelli di ferro, calcio, tiamina, riboflavina e folati.^{37,38} Inoltre, essendo i cereali una delle principali fonti di alimentazione fibra, le persone che seguono la GFD potrebbero essere a rischio per un'adeguata assunzione di fibre.^{37,38}

In un recente studio della Mayo Clinic di Rochester in Minnesota, è stato utilizzato un database della *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) attraverso un cross sectional study concentrandosi sul periodo dal 2009 al 2012. Da questi dati emergeva che oltre 11.239 pazienti seguivano una dieta che contemplava l'assunzione di glutine, mentre 115 seguivano un regime dietetico gluten-free. Di questi ultimi solo 11 avevano l'effettiva diagnosi di celiachia.

Esaminando i livelli dei metalli pesanti nel sangue e nelle urine, paragonando i due diversi gruppi, si evidenziava che i pazienti che seguivano la dieta priva di glutine avevano livelli significativamente più alti di cadmio, mercurio e, in particolare, piombo, che sono tutti particolarmente implicati nella tossicità organica da metalli pesanti.³⁹⁻⁴¹

Questi livelli non erano ancora nel range tossico, ma erano chiaramente diversi da quelli dei pazienti che non adottavano una dieta priva di glutine.

Gli AA hanno poi valutato un gruppo selezionato a caso (3901 che non seguivano una dieta priva di glutine e 32 gluten-free) per i livelli di arsenico urinario, che ancora una volta erano significativamente più alti nel gruppo gluten-free rispetto a quello che praticava una dieta con adeguato apporto di derivati del grano.

Addirittura in quest'ultimo gruppo i valori si raggiungevano i range di tossicità. L'utilizzo dell'arsenico risale a migliaia di anni come componente dei trattamenti tradizionali cinesi e di altri tipi di farmaci, ma è anche ben noto come veleno. L'accumulo di arsenico e dei metalli pesanti sono potenzialmente correlati.⁴²

Conclusioni

Possiamo affermare che, se la dieta senza glutine è il gold standard della terapia per i pazienti affetti da celiachia, poiché nella valutazione di rischio/beneficio nel togliere un alimento fondamentale qual è il grano, prevalgono comunque di gran lunga i benefici, non altrettanto si può dire per la popolazione che senza alcuna indicazione pratica la GFD.

Infatti, oltre alla mancanza della funzione protettiva degli oligofruttani e degli altri derivati del grano nei confronti delle varie patologie croniche e degenerative, si associa anche il rischio derivante dall'accumulo di metalli pesanti dovuto ad uno sbilanciamento della dieta verso alimenti già noti per esserne una fonte accertata quali pesce, riso e verdura. C'è sicuramente la necessità di valutare l'effetto nel tempo di

questi metalli pesanti, ma non essendo evidente alcun beneficio nella privazione dei derivati del grano, una maggiore presenza di questi metalli nel nostro organismo seppur non a livelli tossici, per il momento, può essere comunque un'ottima motivazione per sconsigliare questo approccio dietetico.

Bibliografia

1. Flight I, Clifton P. Cereal grains and legumes in the prevention of coronary heart disease and stroke: a review of the literature. *Eur J Clin Nutr* 2006;60:1145-59.
2. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, et al. Spectrum of gluten-related disorders: Consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012;10:13.
3. Lis D. No effect of a short-term gluten-free diet on performance in nonceliac athletes. *Med Sci Sports Exercise* 2015;47:2563-70.
4. Miley Cyrus: Gluten-free diet is responsible for weight loss. *Huffington Post* website. Available from: http://www.huffingtonpost.com/2012/04/10/miley-cyrus-gluten-free-diet-weight-loss_n_1414641.html Accessed: April 20, 2012.
5. Seaman AM. Gluten free diet becoming more common even in celiac disease isn't; Reuters Health; World, 14 September 2016. Available from: <http://www.reader.us/gluten-free-diet-becoming-more-common-even-if-celiac-disease-isnt/>
6. Piezak M. Celiac disease, wheat allergy, and gluten sensitivity: When gluten free is not a fad. *JPEN J Parental Enteral Nutr* 2012;36:68S-75S.
7. Hadjivassiliou M, Grunewald RA, Davies-Jones GAB. Gluten sensitivity as a neurological illness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:560-3.
8. Briani C, Samaroo D, Alardini A. Celiac disease: From gluten to autoimmunity. *Autoimmunity Rev* 2008;7:644-50.
9. Niewinski MM. Advances in celiac disease and gluten-free diet. *J Am Diet Assoc* 2008;108:661-72.
10. Haines ML, Anderson RP, Gibson PR. Systematic review: The evidence base for long-term management of celiac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1042-66.
11. Green PH. Mortality in celiac disease, intestinal inflammation, and gluten sensitivity. *JAMA* 2009;302:1225-6.
12. AEI-Chammas K, Danner E. Gluten-free diet in non-celiac disease. *Nutr Clin Pract* 2011;26:294-9.
13. De Magistris L, Familiari V, Pascotto A, et al. Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51:418-24.
14. Buie T, Campbell DB, Fuchs GJ 3rd, et al. Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: A consensus report. *Pediatrics* 2010;125:S1-S18.
15. Hasselbeck E. *The G-Free Diet: a Gluten-Free Survival Guide*. New York, NY: Center Street Books; 2009.
16. Cheng J, Brar PS, Lee AR, Green PHR. Body mass index in celiac disease. Beneficial effect of a gluten-free diet. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:267-71.
17. Dickey W, Kearney N. Overweight in celiac disease: Prevalence, clinical characteristics, and effect of a

- gluten-free diet. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2356-9.
18. Avalletta E, Fornaro M, Cipolli M, et al. Celiac disease and obesity: Need for nutritional follow-up after diagnosis. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:1371-2.
 19. Gaesser GA. Carbohydrate quantity and quality in relation to body mass index. *J Am Diet Assoc* 2007;107:1768-80.
 20. Neyrinck AM, Delzene NM. Potential interest of gut microbial changes induced by nondigestible carbohydrates of wheat in the management of obesity and related disorders. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13:722-8.
 21. Rastall RA, Gibson GR, Gill HS, et al. Modulation of the microbial ecology of the human colon by probiotics, prebiotics and synbiotics to enhance human health: An overview of enabling science and potential applications. *FEMS Microbiol Ecol* 2005;52:145-52.
 22. Magi S, Nasti AA, Gratterer S, et al. Gram-negative endotoxin lipopolysaccharide induces cardiac hypertrophy: detrimental role of Na(+)-Ca(2+) exchanger. *Eur J Pharmacol* 2015;746:31-40.
 23. Lin J, Chudasama N, Hayashi Y, et al. Peripheral venous congestion causes time- and dose-dependent release of endothelin-1 in humans. *Physiol Rep* 2017;5:pii:e13118.
 24. Avan Loo J, Coussement P, de Leenheer L, et al. On the presence of inulin and oligofructose as natural ingredients in the Western diet. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1995;35:525-52.
 25. Moshfegh AJ, Friday JE, Goldman JP, Ahuja JKC. Presence of inulin and oligofructose in the diets of Americans. *J Nutr* 1999;129:1407S-11S.
 26. Neyrinck AM, Delzene NM. Potential interest of gut microbial changes induced by nondigestible carbohydrates of wheat in the management of obesity and related disorders. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13:722-8.
 27. Costabile A, Klinder A, Fava F, et al. Whole-grain wheat breakfast cereal has a prebiotic effect on the human gut microbiota: A doubleblind, placebo-controlled, crossover study. *Br J Nutr* 2008;99:110-20.
 28. Harris KA, Kris-Etherton PM. Effects of whole grains on coronary heart disease risk. *Curr Atheroscler Rep* 2010;12:368-76.
 29. Slavin J. Why whole grains are protective: Biological mechanisms. *Proc Nutr Soc* 2003;62:129-34.
 30. Thewissen BG, Pauly A, Celus I, et al. Inhibition of angiotensin I-converting enzyme by wheat gliadin hydrolysates. *Food Chem* 2011;127:1653-8.
 31. Novak F, Heyland DK, Avenall A, et al. Glutamine supplementation in serious illness: A systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 2002;30:2022-9.
 32. Horiguchi N, Horiguchi H, Suzuki Y. Effect of wheat gluten hydrolysate on the immune system in healthy human subjects. *Biosci Biotechnol Biochem* 2005;69:2445-9.
 33. Aune D, Keum M. Whole grain consumption and risk of cardiovascular disease, cancer, and all cause and cause specific mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies *BMJ* 2016; 353:i2716.
 34. Davis MA, Gilbert-Diamond D, Karagas MR, et al. A dietary-wide association study (DWAS) of environmental metal exposure in US children and adults. *PLoS One* 2014;9:e104768.
 35. Jallad KN. Heavy metal exposure from ingesting rice and its related potential hazardous health risks to humans. *Environ Sci Pollut Res Int* 2015;22:15449-58.
 36. Davis MA, Mackenzie TA, Cottingham KL, et al. Rice consumption and urinary arsenic concentrations in U.S. children. *Environ Health Perspect* 2012;120:1418-24.
 37. Saturni L, Ferretti G, Bacchetti T. The gluten-free diet: safety and nutritional quality. *Nutrients* 2010;2:16-34.
 38. Vici G, Belli L, Biondi M, et al. Gluten free diet and nutrient deficiencies: a review. *Clin Nutr* 2016;35:1236-41.
 39. Elli L, Rossi V, Conte D, et al. Increased mercury levels in patients with celiac disease following a gluten-free regimen. *Gastroenterol Res Pract* 2015;2015:953042.
 40. Hasanato RM, Almomen AM. Unusual presentation of arsenic poisoning in a case of celiac disease. *Ann Saudi Med* 2015;35:165-7.
 41. Orzechowska-Wylegala B, Obuchowicz A, Malara P, et al. Cadmium and lead accumulate in the deciduous teeth of children with celiac disease or food allergies. *Int J Stomatol Occlusion Med* 2011;4:28-31.
 42. Raehsler SL, Choung RS, Marietta EV, Murray JA. Accumulation of Heavy Metals in People on a Gluten-Free Diet. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:244-51.
 43. Global Gluten-Free Food Market Report [Internet]. New York, NY: Research and Markets 2014.
 44. Mansueto P, Seidita A, D'Alcamo A, Carroccio A. Non-celiac gluten sensitivity: Literature review. *J Am Coll Nutr* 2014;33:39-54.
 45. Lis D, Stellingwerff T, Shing CM, et al. Exploring the popularity, experiences and beliefs surrounding gluten-free diets in non-coeliac athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2014;25:37-45.
 46. Gaesser GA, Angadi SS. Gluten-free diet: Imprudent dietary advice for the general population? *J Acad Nutr Diet* 2012;112:1330-3.
 47. Shepherd SJ, Gibson PR. Nutritional inadequacies of the gluten-free diet in both recently-diagnosed and long-term patients with coeliac disease. *J Hum Nut Diet* 2012;26:349-58.
 48. Lis D, Stellingwerff T, Kitic CM, et al. No Effects of a Short-Term Gluten-free Diet on Performance in Nonceliac Athletes. *Med Sci Sports Exercise* 2015;47:2563-70.
 49. Rodriguez NR, DiMarco NM, Langley S, et al. Position of the American Dietetic Association, Dietitians of Canada, and the American College of Sports Medicine: Nutrition and athletic performance. *J Am Diet Assoc* 2009;109:509-27.

Non-commercial use only

Cibi crudi o cotti, quali tutele per i consumatori?

Emilia Guberti

Direttore Servizio Igiene Alimenti e Nutrizione, Az. USL di Bologna, Italia

Introduzione

Le Malattie a Trasmissione Alimentare (MTA) sono provocate dal consumo di alimenti o bevande contaminati da microrganismi patogeni, tra cui batteri e relative tossine, virus e parassiti o da altri agenti tossici presenti negli alimenti. Questi agenti patogeni penetrano nell'organismo attraverso il tratto gastrointestinale, a carico del quale solitamente si manifestano i primi sintomi. Il rischio di contaminazione è presente dall'azienda agricola alla tavola e rende pertanto necessari interventi di prevenzione e controllo lungo tutta la filiera alimentare. Gli alimenti di origine animale (carne, pesce e uova) sono a maggior rischio di contaminazione, non è opportuno consumarli crudi o poco cotti. Tale consiglio valido per tutti diventa cogente per i più fragili (anziani, bambini e donne gravide).

Premessa

Le Malattie a trasmissione alimentare (MTA) costituiscono un rilevante problema di salute pubblica in tutto il mondo. Nell'Unione europea (UE) sono riferiti ogni anno 320.000 casi nell'uomo, per quanto il numero effettivo sia probabilmente di gran lunga più elevato (Report *Ecdc Efsa* 2017).

Nell'uomo queste malattie possono avere gravità diversa, con quadri clinici caratterizzati da lieve sintomatologia fino a patologie potenzialmente letali.

Nel corso degli ultimi decenni accanto ai patogeni tradizionali (*Salmonelle*) si sono identificati sempre nuovi patogeni i cosiddetti emergenti (es. *Campilo-*

bacter jejuni, *Escherichia coli* 157:H7...), alcuni dei quali si diffondono anche per effetto dell'incremento di grandi allevamenti intensivi, di scambi commerciali e di viaggi, modifiche delle modalità di consumo che impiegano sempre più frequentemente alimenti crudi mentre il ricorso sempre più frequente alla ristorazione collettiva costituisce un importante fattore di moltiplicazione dei casi qualora si verifichi un focolaio di MTA in tale contesto.

Le infezioni alimentari possono derivare dall'ingestione di alimenti contaminati da microrganismi patogeni (es. tifo, epatite virale A...) si parla di tossinfezioni quando il patogeno si moltiplica nell'organismo ospite producendo tossine. Talora può causare una MTA la presenza nei cibi di tossine di origine microbica, che causano malattia anche quando il microrganismo produttore non c'è più (*Clostridium botulinum*, *Clostridium cereus*, *Staphylococcus aureus*...). Oltre alle tossine di origine biologica, possono causare intossicazioni i funghi velenosi o alcune specie di frutti di mare contaminati da alghe tossiche od altre sostanze tossiche di origine ambientale.

Sintomatologia

Normalmente le MTA interessano l'apparato gastrointestinale con manifestazione di nausea, vomito, crampi addominali e diarrea, e con una insorgenza dei sintomi in un arco di tempo relativamente breve (da ore a giorni). Nel caso di ingestione di alimenti contaminati, viene solitamente colpita la prima parte dell'apparato gastroenterico ed i sintomi (prevalentemente nausea e vomito) si manifestano in tempi più brevi. Nel caso invece di tossinfezioni in cui i microrganismi diffondono a livello sistemico il tempo fra consumo del cibo e la comparsa dei sintomi può essere maggiore e il sintomo più frequente è la diarrea, accompagnata da febbre e brividi.

Se la maggior parte delle MTA ha carattere acuto ed interessa elettivamente l'apparato gastroenterico vi sono casi in cui i sintomi interessano altri apparati e il decorso della malattia è molto diverso. È il caso della tossina prodotta dal *Clostridium botulinum* la cui manifestazione è a carico dell'apparato neurologico e si può palesare sino ad 8 giorni dopo l'ingestione. Nel

Corrispondente: Emilia Guberti, Direttore Servizio Igiene Alimenti e Nutrizione, Az. USL di Bologna, Italia.
E-mail: emilia.guberti@gmail.com

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2019

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2019; 7(7):111-114

caso del prione legato alla malattia di Creutzfeldt-Jacob (noto nell'animale come *Mucca Pazza*) il periodo di incubazione può essere anche di molti anni e le manifestazioni sintomatiche interessano essenzialmente il sistema neurale.

Altri patogeni alimentari possono causare severe e permanenti disabilità: la listeriosi, per esempio, può essere causa di aborti e di meningiti in pazienti debilitati da patologie croniche mentre l'infezione da *Escherichia coli* O157:H7 può essere causa di sindrome uremico-emolitica (HUR), la più comune causa di insufficienza renale riportata nella popolazione infantile.

La salmonellosi può provocare sindromi artritiche e la campilobacteriosi può provocare l'insorgenza della sindrome di Guillain-Barré, una delle cause di paralisi flaccide più comune negli Stati Uniti negli ultimi 50 anni.

Interventi a tutela dei consumatori: unione europea ed aziende sanitarie

Per proteggere i consumatori dalle malattie a trasmissione alimentare, l'Unione Europea (UE) ha adottato un approccio integrato alla sicurezza alimentare che interessa l'intera filiera alimentare, dai campi alla tavola. Approccio globale e integrato finalizzato ad una politica alimentare più efficace in cui responsabilità di imprese alimentari ed autorità competenti sono espressamente definite. In Italia i Servizi di Igiene Alimenti e Nutrizione (SIAN) e i Servizi Veterinari dei Dipartimenti di Prevenzione delle ASL, in veste di autorità competenti per il controllo ufficiale sono fra i principali attori di un sistema di controllo ufficiale che, negli ultimi dieci anni, ha svolto oltre 10 milioni di interventi di controllo assicurando, anche per il 2017, il 90% delle oltre 900.000 attività di controllo (ispezioni e campionamento) effettuate a garanzia della sicurezza alimentare (Report 2018 Ministero della Salute).

Tale attività, inserita nelle prestazioni garantite dal Servizio Sanitario Nazionale (1 Livello Essenziale di Assistenza) ha contribuito in modo sostanziale a dimezzare i casi di salmonellosi nell'uomo, a livello europeo, nell'arco di cinque anni (2004-2009), dai 196,000 casi segnalati nel 2004 ai 108 000 casi del 2009 (Report ECDC EFSA 2017).

Nella sola Emilia Romagna gli episodi di Salmonellosi sono passati dai 132 episodi del 1999 ai 16 nel 2016, nello stesso periodo gli episodi di Malattie Trasmesse da Alimenti si sono ridotti di due terzi da 169 a 46 (Report MTA Emilia Romagna 2017).

Tra gli alimenti veicoli delle infezioni e responsabili delle MTA, quelli che nel periodo 2013-2016 hanno determinato il numero maggiore di tossinfezioni sono gli alimenti contenenti pesce e crostacei (26,7%), seguiti da quelli contenenti carni e prodotti

derivati (19,2%). Altri alimenti che frequentemente sono stati causa di episodi di MTA sono le uova o prodotti d'uovo (12,8%), i pasti misti o buffet (12,2%) e i vegetali, cereali, bacche e frutta in cui sono inclusi anche i funghi (12,2%).

I più comuni fattori di rischio implicati nelle MTA sono: inadeguato mantenimento della temperatura di conservazione degli alimenti (33%), ingredienti contaminati (23%), consumo di cibo crudo od ottenuto da fonti incerte (19%), cottura inadeguata (13%), addetti alla manipolazione infetti (11%).

Interventi a tutela dei consumatori: operatori del settore alimentare

La contaminazione microbica dei cibi può avvenire in molti modi e gli Operatori del Settore Alimentari sono impegnati ad adottare tutte le necessarie precauzioni dai Regolamenti Europei in tema di sicurezza alimentare. Alcuni microrganismi sono presenti nell'intestino di animali sani e vengono in contatto con le loro carni (trasmettendosi poi a chi le mangia) durante la macellazione. Frutta e verdura possono contaminarsi se lavate o irrigate con acqua contaminata da feci animali o umane. I batteri del genere *Vibrio*, normalmente presenti nelle acque, vengono filtrati e concentrati dai frutti di mare, come ostriche e mitili, e quindi possono causare infezioni se gli alimenti vengono ingeriti crudi.

Le infezioni possono essere trasmesse al cibo, da parte degli operatori, anche durante la fase di manipolazione e preparazione degli alimenti sia per contatto con le mani che con gli strumenti della cucina, utilizzati ad esempio nella preparazione di diversi alimenti (es. cibo cotto lavorato su superfici o con attrezzature precedentemente usate per prodotti crudi e non disinfettati a dovere si parla di contaminazione crociata). Un cibo cotto e quindi sicuro (la maggior parte dei microrganismi non resiste a temperature superiori ai 70-75 gradi centigradi) può contaminarsi per contatto con cibi crudi. Inoltre, grande importanza rivestono le condizioni in cui i cibi sono mantenuti durante le varie fasi di conservazione: la catena del freddo, ad esempio, previene lo sviluppo e la moltiplicazione di alcuni microrganismi, che per essere tossici necessitano di una popolazione molto numerosa.

Ne consegue che per contrastare le MTA occorre evitare la contaminazione lungo tutta la filiera dalla produzione primaria alle diverse fasi di lavorazione sino alla distribuzione, contrastare la moltiplicazione dei microrganismi mantenendo *adequate temperature di conservazione* (inferiore a 4 gradi centigradi mediante refrigerazione oppure -18°C, per i surgelati), bonificare gli alimenti deperibili più facilmente contaminati con una *cottura adeguata* e conservarli a temperature >65 centigradi dopo la cottura o portarli rapidamente (tra-

mite abbattitore di temperatura) a temperature di refrigerazione ricordando che anche refrigerati gli alimenti hanno una durata limitata nel tempo.

Cosa può fare il consumatore a propria tutela

I momenti fondamentali in cui il consumatore può ridurre il rischio di MTA è il momento dell'acquisto fornendosi da fornitori *sicuri* ovvero autorizzati e controllati, il trasporto con borse termiche se si tratta di alimenti deperibili, buone pratiche igieniche nella manipolazione, cottura e conservazione degli alimenti.

La mancata conoscenza dei rischi unita alla mancata abitudine di consultare le avvertenze contenute in etichetta può creare condizioni favorevoli allo sviluppo di una MTA. Un esempio è l'indicazione riportata in etichetta *da consumarsi previa cottura* che può riguardare anche alimenti precotti (es i wurstel) che è opportuno trattare termicamente per ridurre la carica batterica.

Alimenti crudi: precauzioni d'uso

Un'accurata cottura dell'alimento esercita una consistente bonifica nei riguardi degli agenti potenzialmente patogeni. Poiché gli alimenti di origine animale quali carne, pesce e uova sono a maggior rischio di contaminazione, non è opportuno consumarli crudi o poco cotti. Questo consiglio valido per tutti diventa una raccomandazione cogente per anziani, bambini e donne in gravidanza.

Le temperature necessarie per la cottura degli alimenti prevedono il raggiungimento di 70-75°C per diversi minuti al cuore del prodotto per carni uova ed avanzi.

Le cotture normalmente praticate non consentono la distruzione delle spore, che se presenti possono germinare nelle successive fasi di preparazione. Di conseguenza anche l'alimento cotto va gestito correttamente, per evitare ricontaminazioni dopo la cottura e la germinazione di spore sopravvissute al trattamento.

L'alimento dopo la cottura va consumato in tempi brevi, mantenuto a +60°C o rapidamente raffreddato e conservato in frigorifero a temperature inferiori a 4°C.

Nuove mode alimentari comportano un maggior rischio legato alla sicurezza alimentare. Se in passato il consumo di pesce crudo era limitato alla preparazione di alcuni piatti tipici (alici marinate, bottarga peraltro non immuni da rischi) con l'avvento di culture e tradizioni multietniche si sono aggiunte specialità culinarie crude molte delle quali a base di pesce (carpacci di vari tipi di pesce, sushi, sashimi...). Il consumo di alimenti di origine animale crudi o poco cotti è molto pericoloso, a tal proposito merita di essere ricordata l'epidemia di colera che afflisse Napoli una cinquantina di anni fa per

il consumo di molluschi crudi.

Il consumo di pesce crudo o poco cotto implica sicuramente un maggior rischio di contrarre infezioni ed intossicazioni causate da batteri, virus e parassiti. Alta è la possibilità che il pesce crudo sia infestato da *Anisakis* un parassita pericoloso sia per intossicazioni acute e croniche. Per prevenire tali episodi il Ministero della Salute con decreto del 17 luglio 2013 ha reso obbligatorio esporre nei punti vendita un cartello con la dicitura: *Informazioni al consumatore per un corretto impiego di pesce e cefalopodi freschi: in caso di consumo crudo, marinato o non completamente cotto il prodotto deve essere preventivamente congelato per almeno 96 ore a -18°C in congelatore domestico contrassegnato con tre o più stelle.*

Ristoranti e pescherie devono a loro volta indicare al consumatore quali dei loro prodotti siano stati sottoposti ad abbattimento ovvero congelamento rapido sino a -20 per almeno 24 ore.

Il trattamento di congelamento del pesce consente di prevenire la tossinfezione da *Anisakis* ma non protegge da altri eventuali patogeni che non vengono uccisi dalle basse temperature ma che per essere eliminati necessitano della cottura con temperature superiori ai 75°C.

Ma il problema delle tossinfezioni alimentari da alimenti crudi è più ampio.

L'infezione da *Escherichia coli* verocitotossici (VTEC o STEC) costituisce un rilevante problema di sanità pubblica perché può causare alcune patologie estremamente gravi quali la colite emorragica e la sindrome emolitico-uremico (SEU) che si possono manifestare non solo come casi sporadici ma anche come eventi epidemici nell'ambito di comunità.

La SEU è una grave sindrome che colpisce soprattutto bambini e anziani. Si manifesta nel 5-10% dei casi come evoluzione della colite emorragica. Su scala mondiale, la maggior parte delle infezioni è causata da ceppi di VTEC appartenenti al sierogruppo O157. Tuttavia anche altri sierogruppi (tra cui O26, O111, O103 e O145) sono in grado di causare gravi patologie.

La trasmissione all'uomo avviene prevalentemente per via alimentare, attraverso l'ingestione di derrate di origine animale contaminate in fase di produzione o lavorazione (carni contaminate e non sottoposte a cottura completa, latticini non pastorizzati) ma anche attraverso ortaggi e frutti coltivati su terreni fertilizzati o irrigati con reflui da allevamenti bovini infetti.

Un importante possibile veicolo è il latte crudo (non quello fresco pastorizzato) ed i prodotti lattiero caseari realizzati con latte crudo, se consumati crudi, possono essere contaminati da batteri patogeni anche se l'animale è sano in quanto la contaminazione può verificarsi durante la mungitura o la conservazione ed il trasporto.

Per questo se proprio si desidera acquistare *latte*

crudo (infondata la convinzione che sia più genuino e nutriente) il Ministero della Salute con Legge 189/2012 ha stabilito che l'Operatore del Settore Alimentare che mette in commercio latte o crema di latte crudi debba chiaramente indicare in etichetta che il *prodotto va consumato previa bollitura*.

Anche gli alimenti di origine vegetale possono subire contaminazioni durante le diverse fasi di produzione attraverso il contatto diretto od indiretto, tramite le acque di irrigazione o di lavaggio, con feci animali o umane. Ne consegue che la raccomandazione di aumentare il *consumo di frutta e verdura* va sempre accompagnata dalla raccomandazione di effettuare un *accurato lavaggio prima del consumo*. In alcuni casi è necessario provvedere alla cottura. È il caso dei frutti di bosco surgelati per rischio di epatite A, per cui il Ministero della Salute ha previsto una specifica raccomandazione di consumare solo dopo averli bolliti (100°C) per almeno 2 minuti.

Per anziani, bambini, ragazzi, nutrici e gestanti, è da evitare del tutto il consumo di alimenti animali crudi o poco cotti, quali ad esempio: uova poco cotte o salse a base di uova crude (zabaione, maionese fatta in casa), carne al sangue, pesce crudo, frutti di mare crudi. I cibi di origine animale sono a maggior rischio di contaminazione.

Particolare attenzione nel periodo preconcezionale va posta al rischio da *Toxoplasma gondii* e da *Listeria monocytogenes* possibile causa di aborti spontanei fin dai primi mesi di gestazione.

In particolare, per anziani, lattanti, bambini e

donne in stato di gravidanza, è necessario evitare del tutto il consumo di alimenti animali crudi o poco cotti, quali ad esempio: uova poco cotte o salse a

base di uova crude (zabaione, maionese fatta in casa), carne al sangue, pesce crudo, frutti di ma-

re crudi. In gravidanza come regola generale è consigliabile astenersi dal consumare insaccati, ma soprattutto è necessario escludere i cibi di origine animale crudi o poco cotti e le bevande alcoliche di qualsiasi genere (Linee Guida per una sana alimentazione italiana INRAN 2003).

Per evitare tossinfezioni ed intossicazioni alimentari che possono rappresentare un grave rischio per la mamma ed il bambino in gravidanza va evitato il consumo di: i) formaggi a pasta molle derivati da latte crudo e/o con muffe come Camembert, Brie e formaggi con venature blu come il gorgonzola; ii) paté inclusi quelli di verdure; iii) fegato e prodotti derivati; iv) cibi pronti crudi o semicrudi; v) carne cruda, poco cotta o conservata come prosciutto, bresaola o salame; vi) pesce crudo o poco cotto, affumicato (salmone) e fritti di mare come ostriche e cozze; vii) pesce di taglia grande che può contenere elevate quantità di metil-mercurio, come tonno, pesce spada, squalo; viii) latte crudo; ix) uova crude (come nel tiramisù, nella pasta alla carbonara, maionese fatta in casa...) o poco cotte; x) va, inoltre, usata particolare attenzione nel lavaggio di frutta e verdura, erbe aromatiche se consumate crude ed in generale all'osservanza attenta delle norme di igiene nella preparazione e conservazione degli alimenti.

Integratori alimentari: uso e abuso

Chiara Parodi, Francesca Pivari

Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia

Introduzione

Gli integratori alimentari sono stati definiti dal Decreto Legislativo del 21 maggio 2004, n. 169 in *Attuazione della direttiva 2002/26/CE*. Si intendono per integratori i prodotti alimentari destinati ad integrare la comune dieta e che costituiscono una fonte concentrata di sostanze nutritive, quali le vitamine e i minerali, o di altre sostanze aventi un effetto nutritivo o fisiologico, in particolare ma non in via esclusiva, aminoacidi, acidi grassi essenziali, fibre ed estratti di origine vegetale, sia monocomposti che pluricomposti, in forme predosate. I termini complemento alimentare o supplemento alimentare sono da intendersi come sinonimi di integratore alimentare.

Negli ultimi anni il consumo degli integratori è aumentato in modo esponenziale e attualmente vengono consumati da circa 32 milioni di italiani (ANSA 2018 21 giugno), ovvero da più di metà della popolazione.

Secondo FederSalus - Associazione Nazionale Produttori e Distributori di Prodotti Salutistici - il fatturato degli integratori nel 2017 ha quasi raggiunto i 3 miliardi di euro, con una crescita nell'ultimo anno del 5,9%.

Questo netto aumento dell'acquisto di integratori sarebbe legato, secondo FederSalus, a bisogni della popolazione, che comprendono: tonici ed energizzanti (35%), gestione e prevenzione di situazioni specifiche come disturbi intestinali, del tratto urinario o vie genitali femminili (28%), problematiche cardiovascolari o osteoarticolari (22%), fino alla promozione del benessere (15%).¹

Si ritiene che il ruolo degli integratori possa giocare favorevolmente nella prevenzione di alcune patologie e possa aiutare a migliorare lo stile di vita e la

salute in generale. Si stanno accumulando anche evidenze scientifiche a supporto del loro uso in specifiche situazioni cliniche.

Nell'immaginario collettivo il ruolo dominante sembra comunque essere quello di un miglioramento del benessere psicofisico e quindi della qualità della vita, anche in assenza di patologie ben definite.

Gli integratori alimentari si possono trovare facilmente come prodotto da banco nelle farmacie, nelle erboristerie, nei centri estetici e anche nei supermercati. Inoltre, il loro acquisto non richiede alcuna prescrizione medica. Nella Tabella 1 sono indicati i principali tipi di integratori alimentari in commercio.²

L'uso degli integratori è consolidato in alcune condizioni fisiologiche come la gravidanza, la menopausa e nell'attività sportiva. Inoltre, l'utilizzo di integratori alimentari è stato validato per l'osteoporosi, l'ipercolesterolemia e nelle carenze vitaminiche.

In alcune specifiche condizioni gli integratori diventano necessari, come nel caso di interventi demolitivi sull'intestino, attualmente sempre più utilizzati nell'ambito della chirurgia bariatrica per combattere l'obesità.

Negli ultimi anni è stato studiato anche il ruolo del selenio nelle patologie della tiroide, vari composti di selenio sono stati usati per prevenire o curare malattie diffuse come il gozzo, la malattia autoimmune della tiroide e anche il cancro alla tiroide. La somministrazione di selenio nella tiroidite cronica autoimmune (tiroidite di Hashimoto) migliora il benessere dei pazienti e riduce i valori degli anticorpi anti-perossidasi. Tuttavia, i risultati pubblicati sono ancora in conflitto a seconda dello stato del selenio basale, della dose, del tempo e della forma del selenio utilizzato per la supplementazione.³

Integratori nelle condizioni fisiologiche

Multivitaminici: sì o no?

Tra gli integratori alimentari sono ampiamente utilizzati gli integratori multivitaminici/multiminerali (MVMS); anche se dati recenti dagli Stati Uniti suggeriscono che l'uso di MVMS sia in calo. Ad oggi però non esistono linee guida specifiche per raccomandare l'uso di MVMS e sono limitate anche l'istru-

Corrispondente: Chiara Parodi, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano, Via Antonio di Rudini 8, 20142, Milano, Italia.
Tel.: +39 02 502 23211.
E-mail: chiara.parodi@unimi.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2019
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2019; 7(7):115-124

zione e la formazione nutrizionale degli operatori sanitari, inclusi medici, infermieri e farmacisti. Quindi, per gli operatori sanitari risulta difficile guidare i pazienti nel giusto utilizzo di questi prodotti. I risultati degli studi randomizzati controllati condotti con MVMS forniscono prove contrastanti sui loro potenziali benefici nel prevenire e curare le patologie croniche, portando alcuni autori a mettere in discussione il loro valore, in particolare nei paesi a reddito più elevato. Tuttavia, vi sono anche prove da studi sull'assunzione di alimenti che segnalano carenze ed inadeguatezze nell'assunzione e/o status di micronutrienti e la correzione di queste carenze potrebbe sicuramente avere benefici sulla salute. Per risolvere questo *enigma*, un gruppo di esperti internazionali nei settori delle scienze della nutrizione e dell'assistenza sanitaria è stato convocato per sviluppare dichiarazioni di consenso relative all'uso di MVMS.⁴

Ecco un riassunto dei punti salienti di discussione: i) *MVMS negli adulti sani*: una meta-analisi di 8 studi randomizzati controllati condotta da Long e Benton⁵ sull'uso di MVMS ha riportato una riduzione dei sintomi psichiatrici minori tra gli adulti sani. In particolare, stress, sintomi psichiatrici lievi e ansia subclinica sono stati ridotti rispetto al placebo, ma non sono stati evidenziati effetti sulla depressione subclinica. Inoltre, l'affaticamento e la confusione sono risultati ridotti rispetto al placebo. ii) *MVMS e salute della donna*: è stato dimostrato che il trattamento dell'infertilità femminile migliora con l'integrazione di micronutrienti, in particolare con le combinazioni di acido folico; vi-

tamine B6, C e D; iodio; selenio; ferro; e/o acidi grassi omega-3.⁶ In un piccolo studio pilota, gli MVMS hanno mostrato risultati migliori rispetto all'acido folico da solo nell'induzione dell'ovulazione tra le donne sottoposte a trattamento di fertilità.⁷ L'ottimizzazione dell'apporto della vitamina D e l'assunzione di calcio sono raccomandati per la gestione di individui con osteoporosi o di donne in post-menopausa, a causa del loro ruolo nel mantenimento della densità minerale ossea e nella riduzione del rischio di frattura; tuttavia, gli individui a più alto rischio richiedono probabilmente ulteriori trattamenti farmacologici e non. iii) *MVMS e obesità*: carenze o inadeguatezze nella vitamina B₆, C, D ed E sono frequenti negli individui obesi e molte diete dimagranti possono causare inadeguatezze di micronutrienti. Inoltre, è stato dimostrato che l'aumento dell'indice di massa corporea è associato a carenza di acido folico in donne in età fertile, suggerendo che l'obesità può modificare il metabolismo dei folati.⁸ La chirurgia bariatrica può anche causare o esacerbare carenze di micronutrienti, specialmente vitamina B₁₂ e ferro, e questo rischio è maggiore con procedure di bypass gastrico che coinvolgono il malassorbimento alimentare.⁹ Inoltre, post-chirurgia bariatrica, i modelli alimentari non migliorano ad un livello ideale. Tra tutte, la carenza di vitamina D è molto comune e deve essere trattata per ridurre il rischio di osteoporosi. Dunque, prevenire le carenze di micronutrienti è ritenuto cruciale per il successo della chirurgia bariatrica. Sebbene la maggior parte dei pazienti ricevano MVMS post-intervento e riportino miglioramenti nel loro stato nutrizionale e nella prevenzione dell'anemia, vi è una grande disparità nella prevalenza di questa pratica.¹⁰ iv) *MVMS e diabete mellito di tipo 2*: i livelli di vitamine A, C ed E, tiamina (vitamina B₁), piridossina (vitamina B₆) e biotina possono essere ridotti nel diabete mellito di tipo 2 (T2DM) e il trattamento con metformina altera la biodisponibilità di vitamina B₁₂ e acido folico.¹¹

La metformina, in particolare, influenza negativamente anche lo stato della vitamina B₁₂ in pazienti con sindrome dell'ovaio policistico.¹² La maggior parte degli studi su MVMS in pazienti con diabete ha mostrato risultati inconcludenti sulla progressione della malattia e sulle sequele, sebbene il MVMS abbia migliorato lo stato dei micronutrienti. Tuttavia, una meta-analisi di studi controllati che ha valutato l'integrazione di magnesio, ha evidenziato miglioramenti nella resistenza insulinica dei pazienti.¹³ Uno studio condotto in pazienti con DMT2 che hanno ricevuto MVMS con un supplemento di zinco ha riportato miglioramenti nel controllo glicemico e nel profilo lipidico rispetto al placebo.¹⁴

In conclusione, gli esperti ha indicato che i MVMS possono migliorare l'assunzione di micronutrienti e, quindi, lo stato nutrizionale delle persone che presen-

Tabella 1. Tipi di integratori in commercio.

Vitamine	Vitamina A Vitamine del gruppo B Vitamina C Vitamina D Vitamina E
Sali minerali	Calcio Cromo Ferro Magnesio Potassio Rame Selenio Silicio Zinco Zolfo
Omega-3/-6 e acidi grassi	
Amminoacidi e proteine	
Estratti vegetali	
Prebiotici e probiotici	
Fibre alimentari	

tano carenze o inadeguatezze, compresi i pazienti con patologie croniche. Tuttavia, l'effetto dei MVMS sulla prevenzione primaria delle patologie croniche è attualmente inconcludente, nonostante ci siano alcuni risultati modesti ma promettenti da studi controllati randomizzati. È importante sottolineare che vi è una chiara indicazione che l'uso a lungo termine di MVMS formulato con dosi che non superano le quantità raccomandate sia sicuro; tuttavia, sono necessarie ulteriori ricerche per definire pienamente i benefici di MVMS per la promozione della salute e la prevenzione delle malattie. Consumatori e medici dovrebbero, pertanto, considerare i rischi di carenze e i potenziali benefici dell'integrazione. Dato il costo relativamente basso e la sicurezza consolidata di MVMS, nonché l'essenzialità di uno stato adeguato di micronutrienti per una buona salute, gli operatori sanitari dovrebbero valutare le esigenze dietetiche dei loro pazienti e il rischio di carenza dei micronutrienti e considerare l'intervento con MVMS.

Pratica sportiva

Creatina e caffeina

Nel mondo dello sport l'uso degli integratori sta prendendo sempre più piede. Nonostante i pareri contrastanti riguardo l'utilità della supplementazione per gli atleti, il mercato è in continua espansione. Tra i più ampiamente utilizzati troviamo la creatina, la caffeina e gli amminoacidi a catena ramificata (BCAA).^{15,16}

La creatina è un derivato amminoacidico naturalmente presente nel nostro organismo, il fabbisogno soddisfatto attraverso la sintesi endogena (1 grammo/die) e un altro grammo assunto attraverso l'alimentazione. La quota giornaliera di creatina necessaria è dunque di circa 2 g.

La creatina endogena è sintetizzata dal fegato a partire da arginina e glicina, viene utilizzata dai muscoli per produrre energia durante i primi secondi di contrazione della fibra muscolare.

Dal punto di vista metabolico, la creatina interviene per soddisfare le richieste energetiche del metabolismo anaerobico lattacido.

Tale meccanismo energetico si attiva nella prima fase di uno sforzo muscolare intenso, prevede una sola reazione chimica ($PC + ADP = C + ATP$) e consente di avere una disponibilità di energia immediata.

La creatina è ampiamente utilizzata in ambito sportivo come aiuto ergogenico.

Nel 2017 l'*International Society of Sports Nutrition*, sulla sicurezza ed efficacia della supplementazione della creatina nell'esercizio fisico, nello sport e nella medicina, dichiara che la creatina monoidrato rimane uno dei pochi supplementi nutrizionali per cui la ricerca ha consistentemente dimostrato benefici er-

gogenici. Inoltre, potenziali benefici per la salute sono stati riportati dalla supplementazione di creatina.

La supplementazione di creatina monoidrato a dosi alte (circa 20 g/die \times 3-5 giorni) o basse (circa 5 g/die \times 30 giorni) riesce ad aumentare la massa muscolare scheletrica totale e la fosfocreatina del 10-20%. Inoltre, è stato evidenziato, dopo i primi mesi di assunzione, un miglioramento significativo delle prestazioni sportive ad alta intensità, un aumento della massa muscolare e guadagni di forza ottenuti durante l'allenamento con esercizi di resistenza.¹⁷

La caffeina era stata inclusa tra le sostanze proibite per gli atleti USA dal 1980 al 2003, ma dal 2016 è stata rimossa dal libro nero degli integratori e gli atleti possono assumere la caffeina nella dieta o come supplemento.

Tale sostanza sembra migliorare la capacità in tutti i tipi di esercizio: l'esercizio prolungato, ad alta intensità e a breve durata.¹⁸ In particolare, migliora i tempi di reazione e ritarda la sensazione di fatica.¹⁹ In genere gli atleti assumono la caffeina un'ora prima della performance, solitamente sotto forma di pastiglie o bevande energetiche, che apportano dosi maggiori rispetto a caffè o tè. Tuttavia, i meccanismi di azione della caffeina rimangono poco chiari e si assiste ad una variabilità di risposta da atleta ad atleta. Inoltre, dopo un uso ripetuto, può svilupparsi tolleranza per alcuni dei suoi effetti, come quelli stimolanti, ma persiste l'azione lipolitica.²⁰

Una recente review sottolinea che anche se la caffeina e la creatina sembrano essere aiuti ergogenici, lo fanno in un contesto specifico per lo sport e non c'è alcun razionale scientifico per il loro uso simultaneo. Inoltre, dosi più elevate di caffeina possono essere tossiche e sembrano essere ergolitiche. Non c'è alcun fondamento scientifico per le dosi di creatina in eccesso rispetto alle raccomandazioni e alcuni atleti possono presentare disturbi gastro-intestinali, specialmente a dosi di creatina più elevate.²¹

Amminoacidi e proteine

Un buon apporto di proteine e amminoacidi è considerato importante per il trofismo muscolare. In particolare, gli amminoacidi a catena ramificata (BCAA), leucina, valina e isoleucina, sono gli amminoacidi più costitutivi delle fibre muscolari e non possono essere sintetizzati per via endogena.²²

Vengono proposti come prodotti che riducono la fatica e migliorano la performance muscolare ma non ci sono evidenze scientifiche a supporto di un'efficacia con la loro supplementazione. Sembra invece che seguire una dieta equilibrata con una modesta quantità di proteine animali possa ampiamente soddisfare il fabbisogno di questi amminoacidi. Non esistono studi che dimostrino un cambiamento della funzione muscolare con l'integrazione di BCAA.²²

Una qualche azione non ben dimostrata sembra essere svolta dal glutathione, sostanza antiossidante, nell'aumentare la performance atletica.

Altri prodotti sotto osservazione per i loro effetti sulla pratica sportiva sono: glutammina, cisteina, citrullina e taurina.

Qualche interesse si sta sviluppando intorno all'utilizzo di altri antiossidanti come l'ossido nitrico,²³ la quercetina²⁴ e il resveratrolo.

Un insieme delle sostanze sopra nominate (e molte altre) sono spesso somministrate agli atleti sotto forma di bevande energetiche, che contengono zuccheri semplici e, tra gli altri, estratti di erbe medicinali (per esempio Ginseng, Ginkgo biloba, *etc.*).²⁵

Integratori in gravidanza

La gravidanza rappresenta una sfida da un punto di vista nutrizionale perché l'assunzione di macronutrienti e micronutrienti influenza lo sviluppo degli organi fetali e la salute della madre.²⁶

Per questo motivo è importante valutare lo stato nutrizionale della donna prima e durante tutto il periodo di gestazione. La carenza di sostanze nutritive può portare a modificazioni fetali che possono persistere durante la vita post-natale, basti ricordare gli effetti delle modificazioni epigenetiche che possono favorire l'insorgenza di malattie. Un famoso esempio dell'effetto della malnutrizione in gravidanza è la *carestia olandese*

del 1944-1945: diversi studi epidemiologici hanno dimostrato come i soggetti esposti alla carestia materna in epoca fetale soffrissero da adulti, rispetto ai nati nei periodi precedenti o seguenti la carestia, di un aumentato rischio di obesità, ipertensione e diabete di tipo 2, trasmessi attraverso meccanismi epigenetici.²⁷

Farmacie e parafarmacie mettono a disposizione moltissimi integratori multivitaminici per le donne gravide o che allattano. Questi prodotti contengono una grande varietà di vitamine e minerali, dalla vitamina C allo iodio, dal magnesio al rame, dalla vitamina K allo zinco.

Infatti, oltre ad un'equilibrata assunzione di macronutrienti (carboidrati, proteine e grassi), tale da mantenere un peso corporeo adeguato al periodo gestazionale, è da raccomandare anche un'opportuna assunzione di vitamine e minerali.

Donne che sono in buono stato di salute, che seguono una dieta e uno stile di vita bilanciati, possono non aver bisogno di alcuna integrazione. È comunque prudente verificare un'adeguata assunzione di ferro, calcio, folati, iodio e vitamina D. Nella Tabella 2 sono riportate le raccomandazioni WHO per la supplementazione di micronutrienti in gravidanza.²⁸

Anche gli acidi grassi polinsaturi, detti PUFA, sono molto importanti per la salute della madre e lo sviluppo del bambino. In particolare, la giusta assunzione di acidi eicosapentaenoico e docosaesaenoico (EPA e DHA) è necessaria perché questi acidi grassi non vengono prodotti endogenamente. Sono precur-

Tabella 2. Raccomandazioni WHO sulla cura prenatale per un'esperienza di gravidanza positiva.

Supplementazione di acido folico	0,4 mg/die almeno 30 giorni prima del concepimento, fino a 3 mesi di gestazione; da aumentare fino a 4-5 mg/die in donne con storia di parti di feti con difetti del tubo neurale, affette da diabete o obesità, celiache o che soffrono di malassorbimenti intestinali, o in terapia con antiepilettici	Raccomandata
Multiminerali/multivitaminici	Non ci sono forti evidenze sull'effetto migliorativo degli esiti materni e perinatali	Non raccomandata
Supplementazione di ferro	La supplementazione di ferro ferroso (60-120 mg/die) per via orale è il trattamento di prima scelta in caso di anemia sideropenica. Le donne devono ricevere informazioni su come migliorare l'assunzione di ferro ferroso con l'alimentazione, e sui fattori che interferiscono con l'assorbimento del ferro (L'equivalente di 60 mg di ferro elementare sono 300 mg di ferro solfato eptaidrato, 180 mg di ferro fumarato o 500 mg di ferro gluconato)	Raccomandata in contesti specifici
Supplementazione di calcio	Nelle popolazioni con una dieta povera di calcio, una supplementazione giornaliera di calcio (1,5-2,0 g di calcio elementare orale) è raccomandata alle donne in gravidanza per ridurre il rischio di pre-eclampsia	Raccomandata in contesti specifici
Supplementazione di vitamina A	La supplementazione di vitamina A è raccomandata solo alle donne in gravidanza nelle aree geografiche dove la carenza di vitamina A è un grave problema di salute pubblica per prevenire la cecità notturna	Raccomandata in contesti specifici
Vitamina B6, C, E, D	Non ci sono forti evidenze sull'effetto migliorativo degli esiti materni e perinatali	Non raccomandate

sori di molecole antinfiammatorie e rivestono un ruolo fondamentale nella crescita, funzionalità e differenziamento cellulare e nel neurosviluppo. Questi nutrienti si trovano in grande quantità nei pesci grassi (come il salmone), ma sussiste il problema dei contaminanti ambientali, come metil-mercurio, diossine e bisfenoli. Due porzioni a settimana, però, sembrano essere sicure e, anzi, associate ad un minor rischio di allergie, asma ed eczemi nei bambini.²⁹

Particolari attenzioni sono da porre a pazienti vegetariani o vegani, pazienti con malattie gastrointestinali o con storie di chirurgia bariatrica.

La donna si presenta spesso con carenza di ferro per effetto del ciclo mestruale e l'ulteriore richiesta da parte della gravidanza impone spesso una somministrazione di ferro supplementare.

Inoltre, lo sviluppo dello scheletro del feto necessita di un adeguato apporto di calcio e vitamina D, soprattutto nell'ultimo trimestre. La raccomandazione è quella di assumere 1 g/die durante la gravidanza e anche durante l'allattamento. È però da segnalare che la somministrazione di calcio in donne carenti può ridurre il rischio d'insorgenza di ipertensione in gravidanza.

Per quanto riguarda la vitamina D, non esiste una chiara evidenza che la sua assunzione influenzi negativamente la gravidanza con eventi avversi gravi, come la pre-eclampsia o la morte perinatale.

Molti prodotti commerciali contengono ergocalciferolo (vitamina D2), invece che colecalciferolo (vitamina D3). Quest'ultima viene più prontamente convertita nella forma attiva della vitamina D e sembra essere più efficace nell'aumentare la concentrazione di 25 (OH) D in circolo.

L'integrazione in gravidanza maggiormente supportata da dati scientifici è l'acido folico (da 400 a 800 microgrammi al giorno), soprattutto nel primo periodo di gestazione, ma anche nei mesi che precedono il concepimento, per ridurre il rischio di difetti del tubo neurale nel bambino.

Dovrebbe essere incoraggiata anche l'assunzione nella dieta di cibi contenenti folati (per esempio verdure a foglia verde), anche se hanno una biodisponibilità molto inferiore rispetto all'acido folico presente negli integratori specifici.

L'acido folico sembra prevenire anche altre malformazioni congenite, tipo palatoschisi, o malformazioni cardiache, ma le evidenze sono ancora deboli.³⁰

Un altro elemento importante è lo iodio, fondamentale per prevenire l'ipotiroidismo sia nella madre che nel feto. L'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda l'assunzione di 250 mg al giorno durante la gravidanza e l'allattamento. In Italia la supplementazione è raccomandata perché non sempre la dieta contiene sufficiente quantità da soddisfare il fabbisogno. Un altro fattore a cui prestare attenzione è che molti dei multivitaminici venduti non contengono iodio.

L'assunzione di altre vitamine (come la vitamina A), zinco e altri oligoelementi non trovano precise indicazioni riguardo alla loro efficacia.

Studi condotti sulla vitamina E non forniscono dati a supporto dell'utilizzo di questa vitamina, in combinazione con altri integratori, per prevenire la nascita pretermine, ridotta crescita fetale e pre-eclampsia.³¹

Bisogna, in generale, porre attenzione a seguire le quantità raccomandate dagli enti regolatori e dalle società scientifiche per non eccedere ed incorrere a casi di intossicazioni.

Molti studi sull'integrazione devono ancora essere svolti, ma rimane fondamentale promuovere l'importanza di programmare la gravidanza e di seguire una sana ed equilibrata alimentazione, insieme ad un corretto stile di vita, che comprende attività fisica costante e astensione dal fumo.

Integratori nelle condizioni patologiche

Osteoporosi e menopausa

La carenza di vitamina D è molto comune e la sua prescrizione è in continuo aumento.

Negli ultimi anni, un numero crescente di soggetti sono trattati con diverse formulazioni di questa vitamina, incrementando così i costi legati ai dosaggi e ai preparati.

La vitamina D3 (colecalciferolo) viene prodotta nella pelle a partire dal 7-deidrocolesterolo per azione dei raggi ultra-violetti, a livelli che non inducono ustioni della pelle (UV 290-315 nm) ed è successivamente mobilitata dopo essersi legata alla vitamina D-binding protein (VDBP). La vitamina D3, sintetizzata nella pelle e la vitamina D2 (ergocalciferolo), ingerita per via orale, vengono metabolizzate nel fegato a 25-idrossi-vitamina D [25 (OH) D], la forma circolatoria principale. La forma 25 (OH) D viene poi ulteriormente metabolizzata nei reni a 1,25-diidrossi-vitamina D [1,25 (OH) 2D]. Quest'ultima è la forma di vitamina D attiva ed è direttamente implicata nella regolazione del metabolismo di calcio, fosfato e osso.³²

Poiché i livelli di plasma 25 (OH) D sono considerati l'indicatore più affidabile di stoccaggio di vitamina D nel corpo umano, la diagnosi di carenza di vitamina D si basa sulla determinazione della concentrazione plasmatica totale di 25 (OH) D.

Al momento, non c'è accordo sui *livelli normali* di 25 (OH) D. Nel corso degli anni, il cut-off è stato progressivamente aumentato da 12 a 20 e, infine, a 30 ng/mL (30, 50, 75 nmol/L, rispettivamente), principalmente a causa della confusione dei livelli normali con quelli desiderabili.^{33,34}

In particolare, le variazioni stagionali dei livelli plasmatici di vitamina D sono ben stabilite, con valori che sono più alti in estate e in autunno rispetto a in-

verno e primavera.³⁵ Tra i fattori che contribuiscono alla variabilità della vitamina D sierica troviamo: latitudine, colore della pelle, sesso e indice di massa corporea.^{36,37}

Attualmente, vi è consenso sul fatto che i livelli di 25 (OH) D inferiori a 20 ng/mL (50 nmol/L) siano associati negli adulti con: i) iperparatiroidismo secondario, osteomalacia o osteoporosi;^{38,39} ii) debolezza muscolare prossimale degli arti, atassia e aumento del rischio di cadute;^{40,41} iii) aumento del rischio di fratture;⁴² iv) effetto ostacolato dei farmaci usati per l'osteoporosi.⁴³

Si consiglia di mantenere i livelli di 25 (OH) D superiori a 30 ng/mL (75 nmol/L) nei soggetti: i) con osteopenia, osteoporosi o fratture da fragilità; ii) sul trattamento per l'osteoporosi; iii) chi appartiene a categorie di rischio.

L'associazione italiana degli endocrinologi clinici suggerisce, inoltre, di prendere in considerazione la misurazione del PTH nel siero quando i valori di vitamina D sono inferiori a 30 ng/mL (75 nmol/L), in particolare se testato in estate e in autunno.

Le linee guida dietetiche per gli americani hanno identificato la vitamina D tra i quattro elementi di interesse per la sanità pubblica.⁴⁴

La principale fonte alimentare di vitamina D è l'olio di fegato di merluzzo, ma anche i pesci come sgombrò, carpa, anguilla, salmone, storione affumicato, trota, pesce spada e tonno forniscono un apporto di vitamina D soddisfacente. Tuorlo d'uovo, alcuni funghi e cereali per la colazione forniscono solo un piccolo apporto di vitamina D, che è quasi assente in carne e formaggio.³²

L'assunzione della vitamina D, oltre che nei bambini e negli adolescenti per prevenire il rachitismo, è importante nell'adulto per prevenire l'osteoporosi e il conseguente aumentato rischio di fratture. Quest'ultima è una prevenzione importante poiché la frattura spontanea del femore è correlata ad una mortalità di circa il 7% degli adulti a rischio.

Le persone più anziane hanno basse concentrazioni di vitamina D per la riduzione di vita all'aperto, per il diminuito assorbimento a causa di eventuali malattie concomitanti, sono spesso ospedalizzati o istituzionalizzati. Inoltre, alcuni farmaci possono accelerare il metabolismo della vitamina D.

Anche l'obesità è correlata ad una ridotta concentrazione di vitamina D che, essendo una vitamina liposolubile, si accumula a livello adiposo e viene resa meno disponibile.

Particolarmente delicato per la donna è il periodo menopausale per la perdita di massa ossea che avviene in questo periodo. Da qui l'importanza di valutare un'eventuale carenza vitaminica.

Oltre alla dimostrata azione sulla riduzione del rischio di frattura da caduta, la vitamina D sembra avere

effetti positivi sul sistema immunitario e cardiovascolare, anche se in letteratura troviamo dati discordanti. Di recente Manson e colleghi hanno condotto un ampio studio randomizzato controllato, con più di 25 mila partecipanti, per testare l'efficacia della supplementazione di vitamina D (2000 UI/die) e omega-3 (1g/die) nella prevenzione del rischio di cancro e patologie cardiovascolari, con un follow-up medio di 5.3 anni. Al termine dello studio non è stato evidenziato alcun effetto preventivo di questa supplementazione nei confronti di eventi cardiovascolari o incidenza di cancro.⁴⁵

Per quanto riguarda il calcio, le donne in post-menopausa devono assumerne un'adeguata quantità dalla dieta (circa 1200 mg/die). Alimenti ricchi di calcio sono ad esempio il latte, lo yogurt, i formaggi, il latte di soia, frutta secca, legumi e ortaggi a foglia verde. In caso di inadeguata assunzione alimentare è necessario un supplemento di calcio tra 500 e 1000 mg/die.

Una precisazione: il calcio andrebbe assunto in dosi frazionate durante la giornata perché possa essere assorbito. Oltre una certa quantità alla volta il nostro organismo non riesce ad assimilarlo.

La maggior parte delle donne con osteoporosi in post-menopausa hanno necessità di supplementare con vitamina D e la dose raccomandata è di 800 unità internazionali (UI)/die.

Numerosi studi randomizzati hanno dimostrato gli effetti benefici dell'assunzione di calcio e vitamina D sulla densità ossea in donne in post-menopausa e negli anziani. Meno palesi sono i dati che dimostrano una riduzione del rischio di fratture in questi pazienti. Inoltre, il beneficio del supplemento del calcio e della vitamina D è sicuramente maggiore nei pazienti istituzionalizzati o ospedalizzati.

Ipercolesterolemia e rischio cardiovascolare

Un capitolo di fortissimo interesse nel campo degli integratori è quello che si è sviluppato intorno alla problematica dell'aterosclerosi e dell'ipercolesterolemia, che è uno dei fattori di rischio più importanti per l'insorgenza di malattie cardiovascolari (come infarti cardiaci e ictus cerebrali).

Nonostante la disponibilità di farmaci altamente efficaci per il controllo della colesterolemia, il mercato parallelo degli integratori è cresciuto in modo esponenziale. Nell'immaginario collettivo probabilmente c'è la sensazione di assumere sostanze più naturali rispetto ai farmaci. In effetti, queste sostanze sono solitamente prodotti vegetali normalmente presenti in natura e hanno dimostrato una loro sicura efficacia.

La malattia coronarica e l'aterosclerosi rappresentano la principale causa di morte in Europa e nei Paesi Occidentali.

Ci sono alcune sostanze nutraceutiche che si sono dimostrate ipolipemizzanti efficaci, con diverse mo-

dalità di azione. Tra questi alcuni agiscono come inibitori dell'assorbimento intestinale, come i fitosteroli,^{46,47} le fibre vegetali e i probiotici; altri hanno un'azione diretta sulla sintesi del colesterolo.

Gli steroli vegetali, contenuti naturalmente in oli vegetali, noci, semi, legumi e grassi spalmabili, ma anche venduti come prodotti da banco, hanno un ruolo significativo nel competere con gli steroli di origine animale nell'assorbimento.

Particolarmente interessanti sono il riso rosso fermentato e la berberina. Il riso rosso fermentato è ottenuto dalla fermentazione di un particolare lievito (*Monascus purpureus*) che genera alcune sostanze ipolipemizzanti, tra cui la monacolina K, che è considerata a tutti gli effetti una statina.⁴⁸

La berberina, invece, è un alcaloide presente in differenti componenti di varie piante (tra cui *Coptis*, *Hydrastis* e *Berberis*)⁴⁹ ed agisce riducendo la degradazione dei recettori per la LDL epatica e aumentando l'espressione degli stessi recettori. L'azione combinata porta ad una riduzione del colesterolo LDL circolante.^{50,51}

Anche l'aglio, il bergamotto, il tè verde,⁵² la soia e il lupino sono sostanze che, in diversa misura, riducono la sintesi del colesterolo endogeno.

Tutti questi prodotti hanno comunque dimostrato un'azione nel ridurre il colesterolo LDL circolante, ma resta da dimostrare l'effetto sul danno e la mortalità cardiovascolare.

Integratori dopo chirurgia bariatrica

Intorno agli anni '70 si è cominciato a pensare che l'obesità si potesse curare chirurgicamente e anche in Italia nasce la terapia chirurgica dell'obesità grave. Grazie all'operazione chirurgica, si ottiene un notevole calo ponderale che può essere mantenuto per lunghissimo tempo se non per tutta la vita.

Negli anni '90, dopo diverse controversie, le operazioni di chirurgia bariatrica laparoscopica sono aumentate a dismisura e si sono ottenuti ottimi risultati.

Si è riscontrato nei pazienti operati e seguiti a lungo termine una minore incidenza di cancro, di eventi cardiovascolari, di disturbi endocrinologici, muscolo-scheletrici, psichiatrici e respiratori.

L'approccio chirurgico ha portato alla necessità di integrare la dieta con supplementazioni per non rischiare carenze eccessive di vitamine e micronutrienti.

Il trattamento dietetico dopo l'intervento prevede una lunga fase di dieta liquida con successivo graduale passaggio all'alimentazione solida. È importante, prima di fare una scelta così impegnativa, essere inquadrati e supportati da un'équipe multidisciplinare che preveda la gestione dell'obesità a 360° sia in fase diagnostica che in fase di trattamento.

La durata di ogni fase è da valutare in base alle esigenze e alle caratteristiche del singolo paziente.

Inoltre, questi tipi di operazioni prevedono nel primo periodo l'introduzione di vitamine idro e liposolubili, ferro, calcio orale, ferro per os e inibitori della pompa, e saltuariamente la somministrazione di fermenti lattici, neomicina, metronidazolo, enzimi pancreatici e difosfonati.

È indicata una supplementazione di calcio orale (2 g/die), polivitaminico orale e ferro per os (100-200 mg di ferro elementare).⁵³

Bibliografia

- 1 Centro Studi FederSalus. Terza indagine di settore 2017. La filiera italiana degli integratori alimentari. Marzo 2018. [Online]. www.federsalus.it//drive/File/documenti_news/1520510527Indagine%20di%20settore%202017.pdf
- 2 <https://www.solgar.it> [Online]. <https://www.solgar.it/sites/default/files/archivio/guida-uso-integratori-alimentari.pdf>.
- 3 Köhrle J. Selenium and the thyroid. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2015;22(5):392-401.
- 4 Blumberg JB, Cena H, Barr SI et al. The Use of Multivitamin/Multimineral Supplements: A Modified Delphi Consensus Panel Report. *Clin Ther.* 2018;40(4):640-657.
- 5 Long SJ, Benton D. Effects of vitamin and mineral supplementation on stress, mild psychiatric symptoms, and mood in nonclinical samples: a meta-analysis. *Psychosom Med.* 2013;75: 144-153.
- 6 Buhling KJ, Grajecki D. The effect of micronutrient supplements on female fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2013;25: 173-180.
- 7 Agrawal R, Burt E, Gallagher AM et al. Prospective randomized trial of multiple micronutrients in subfertile women undergoing ovulation induction: a pilot study. *Reprod Biomed Online.* 2012;24: 54-60.
- 8 Maffoni S, De Giuseppe R, Stanford FC et al. Folate status in women of childbearing age with obesity: a review. *Nutr Res Rev.* 2017;30: 265-271.
- 9 Kwon Y, Kim HJ, Lo Menzo E et al. Anemia, iron and vitamin B12 deficiencies after sleeve gastrectomy compared to Roux-en-Y gastric bypass: a meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis.* 2014;10: 589-597.
- 10 Mehaffey JH, Mehaffey RL, Mullen MG et al. Nutrient deficiency 10 years following Roux-en-Y gastric bypass: who's responsible? *Obes Surg.* 2017;27: 1131-1136.
- 11 Valdes-Ramos R, Guadarrama-Lopez AL, Martinez-Carrillo BE et al. Vitamins and type 2 diabetes mellitus. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2015;15: 54-63.
- 12 Esmaeilzadeh S, Gholinezhad-Chari M, Ghadimi R. The effect of metformin treatment on the serum levels of homocysteine, folic acid, and vitamin B12 in patients with polycystic ovary syndrome. *J Hum Reprod Sci.* 2017;10: 95-101.
- 13 Simental-Mendia LE, Sahebkar A, Rodriguez-Morán M et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on the effects of magnesium sup-

- plementation on insulin sensitivity and glucose control. *Pharmacol Res.* 2016;111: 272-282.
- 14 Gunasekara P, Hettiarachchi M, Liyanage C et al. Effects of zinc and multiminer vitamin supplementation on glycemic and lipid control in adult diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2011;4: 53-60.
 - 15 Fernandez MM, Hoseney RG. Fernandez MM, Hoseney RG. Performance-enhancing drugs snare nonathletes, too. *J Fam Pract.* 2009; 58:16-23.
 - 16 LaBotz M, Smith BW. Creatine supplement use in an NCAA Division I athletic program. *Clin J Sport Med.* 1999; 9:167-9.
 - 17 Dempsey RL, Mazzone MF, Meurer LN. Does oral creatine supplementation improve strength? A meta-analysis. *J Fam Pract.* 2002; 51:945-51.
 - 18 Castell LM, Burke LM, Stear SJ et al. BJSM reviews: A-Z of nutritional supplements: dietary supplements, sports nutrition foods and ergogenic aids for health and performance Part 6. *Br J Sports Med.* 2010; 44:77-8.
 - 19 Santos VG, Santos VR, Felipe LJ, et al. Caffeine reduces reaction time and improves performance in simulated-contest of taekwondo. *Nutrients.* 2014; 6:637-49.
 - 20 Institute of Medicine (US) Committee on Military Nutrition Research. Caffeine for the Sustainment of Mental Task Performance: Formulations for Military Operations. *Pharmacology of Caffeine.* Washington (DC): National Academies Press (US), 2001.
 - 21 Tarnopolsky MA. Caffeine and creatine use in sport. *Ann Nutr Metab.* 2010; 57 Suppl 2:1-8.
 - 22 Jeukendrup A, Gleeson M. *Sport Nutrition*, 2nd ed. Human Kinetics, Champaign, IL, 2010.
 - 23 Dyakova EY, Kapilevich LV, Shylko VG, et al. Physical exercise associated with NO production: signaling pathways and significance in health and disease. *Front Cell Dev Biol.* 2015; 3:19.
 - 24 Braakhuis AJ, Hopkins WG. Impact of Dietary Antioxidants on Sport Performance: A Review. *Sports Med.* 2015; 45:939-55.
 - 25 Santesteban Moriones V, Ibáñez Santos J. Ergogenic aids in sport. *Nutr Hosp.* 2017; 1;34(1):204-215.
 - 26 Milman N, Paszkowski T, Cetin I et al. Supplementation during pregnancy: beliefs and science. *Gynecol Endocrinol.* 2016; 509-516.
 - 27 Roseboom T, de Rooij S, Painter R. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early Hum Dev.* 2006; 82:485-491.
 - 28 WHO Organization. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. ISBN 978 92 4 154991 2, 2016.
 - 29 Greenberg JA, Bell SJ, Ausdal WV. Omega-3 Fatty Acid Supplementation During Pregnancy. *Rev Obstet Gynecol.* 2008; 1(4): 162-169.
 - 30 Moussa HN, Hosseini Nasab S, Haidar ZA, et al. Folic acid supplementation: what is new? Fetal, obstetric, long-term benefits and risks. *Future Sci OA.* 2016; 2(2):FSO116.
 - 31 Rumbold A, Ota E, Hori H et al. Vitamin E supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Sep 7;(9):CD004069. doi: 10.1002/14651858.CD004069.pub3.
 - 32 Cesario R, Attanasio R, Caputo M et al. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and Italian Chapter of the American Association of Clinical Endocrinologists Position Statement: Clinical Management of Vitamin D Deficiency in Adults. *Nutrients.* 2018 Apr 27;10(5). pii: E546. doi: 10.3390/nu10050546.
 - 33 Manson JE, Brannon PM, Rosen CJ and Taylor CL. Vitamin D deficiency. Is there really a pandemic? *N Engl J Med.* 2016 Nov 10;375(19):1817-1820.
 - 34 S. A. C. o. N. (SACN). Vitamin D and Health. Crown Copyright 2016. 26 Apr 2018. [Online]. Available: <https://www.gov.uk/government/groups/scientific-advisory-committee-on-nutrition>.
 - 35 Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 1995 Mar;61(3 Suppl):638S-645S. doi: 10.1093/ajcn/61.3.638S.
 - 36 Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: Exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988 Aug;67(2):373-8.
 - 37 Vuistiner P, Rousson V, Henry H et al. A population-based model to consider the effect of seasonal variation on serum 25(OH)D and vitamin D status. *Biomed Res Int.* 2015;2015:168189. doi: 10.1155/2015/168189. Epub 2015 Sep 1.
 - 38 Valcour A, Blocki F, Hawkins DM, Rao SD. Effects of age and serum 25-OH-vitamin D on serum parathyroid hormone levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Nov;97(11):3989-95. doi: 10.1210/jc.2012-2276. Epub 2012 Aug 29.
 - 39 LeBlanc E, Chou R, Zakher B et al. Screening for Vitamin D Deficiency: Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation, Evidence Syntheses, No. 119; Agency for Healthcare Research and Quality: Rockville, MD, USA, pp. Report No.: 13-05183-EF-1, 2014.
 - 40 Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Sep 12;(9):CD007146. doi: 10.1002/14651858.CD007146.pub3.
 - 41 Bhattoa HP, Konstantynowicz J, Laszcz N. Vitamin D: Musculoskeletal health. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017 Sep;18(3):363-371. doi: 10.1007/s11154-016-9404-x.
 - 42 Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell DL. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jul 20;(3):CD000227.
 - 43 Carmel AS, Shieh A, Bang H, Bockman RS. The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is ≥ 33 ng/ml. *Osteoporos Int.* 2012 Oct;23(10):2479-87. doi: 10.1007/s00198-011-1868-7.
 - 44 U. D. o. Agriculture e U. D. o. H. a. H. Services. Dietary Guidelines for Americans. U.S. Department of Agriculture: Crowley, LA, USA; U.S. Department of Health and Human Services: Washington, DC, USA, 2010.
 - 45 Manson JE, Cook NR, Lee IM et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2019 Jan 3;380(1):33-44. doi: 10.1056/NEJMoa1809944.
 - 46 Ortega RM, Palencia A, López-Sobaler AM. Improvement of cholesterol levels and reduction of cardiovas-

- cular risk via the consumption of phytosterols. *Br J Nutr*. 2006 Aug;96 Suppl 1:S89-93.
- 47 De Smet E, Mensink RP, Plat J. Effects of plant sterols and stanols on intestinal cholesterol metabolism: suggested mechanisms from past to present. *Mol Nutr Food Res*. 2012 Jul;56(7):1058-72. doi: 10.1002/mnfr.201100722.
- 48 Gordon RY, Cooperman T, Obermeyer W, Becker DJ. Marked variability of monacolin levels in commercial red yeast rice products: buyer beware! *Arch Intern Med*. 2010 Oct 25;170(19):1722-7. doi: 10.1001/archinternmed.2010.382.
- 49 Liu CS, Zheng YR, Zhang YF, Long XY. Research progress on berberine with a special focus on its oral bioavailability. *Fitoterapia*. 2016 Mar;109:274-82. doi: 10.1016/j.fitote.2016.02.001.
- 50 Abidi P, Zhou Y, Jiang JD, Liu J. Extracellular signal-regulated kinase-dependent stabilization of hepatic low-density lipoprotein receptor mRNA by herbal medicine berberine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005 Oct;25(10):2170-6.
- 51 Li H, Dong B, Park SW. Hepatocyte nuclear factor 1alpha plays a critical role in PCSK9 gene transcription and regulation by the natural hypocholesterolemic compound berberine. *J Biol Chem*. 2009 Oct 16;284(42):28885-95. doi: 10.1074/jbc.M109.052407.
- 52 Nagle DG, Ferreira D, Zhou YD. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG): chemical and biomedical perspectives. *Phytochemistry*. 2006 Sep;67(17):1849-55.
- 53 Sicob (Società italiana di Chirurgia dell'obesità e delle malattie metaboliche)[Online].

Non-commercial use only

Ruolo della nutraceutica in Medicina Interna: indicazioni e limiti

Arrigo F.G. Cicero, Federica Fogacci

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna, Italia

Introduzione

La richiesta di salute (o *super-salute*) da parte della popolazione generale associata ad una crescente sfiducia nell'approccio farmacologico standard spinge sempre più pazienti alla ricerca di supporti *naturali* per la gestione dei loro disturbi *minori* o per la prevenzione di malattie cronic-degenerative. In questo contesto, il medico internista può svolgere un ruolo fondamentale per orientare le scelte dei pazienti verso approcci dimostratamente utili, in modo tale da evitare auto-cure potenzialmente pericolose ed acquisire maggiore fiducia del paziente anche nei confronti degli approcci farmacologici più convenzionali.

Ma cosa è un *nutraceutico*? Il termine *nutraceutico* rappresenta una sintesi fra le parole *nutriente* e *farmaceutico*, per indicare una sostanza naturalmente presente in natura che abbia proprietà farmacologiche note. Da un punto di vista istituzionale, l'unica definizione ufficiale è quella fornita dalla farmacopea canadese, che delinea il nutraceutico come un prodotto isolato o purificato da alimenti (non associato ad un alimento) la cui assunzione sia collegata a benefici fisiologici dimostrati e/o ad una protezione contro le malattie croniche.¹ Usualmente si presenta come uno o più principi attivi inclusi in una forma farmaceutica (compresse, capsule, buste, stick, *etc.*) da somministrare secondo una specifica posologia.

Per garantire un elevato livello di tutela dei consumatori e facilitare le loro scelte, i prodotti immessi sul mercato devono essere sicuri e adeguatamente etichettati. Il regolamento del Parlamento Europeo e del Consiglio (20/12/2006), relativo alle indicazioni nu-

trizzionali e a quelle concernenti la salute fornite per i prodotti alimentari (*health claims*) nella Comunità Europea,² indica espressamente la necessità di un adeguato supporto scientifico per le indicazioni sulla salute (G.U. dell'Unione Europea L. 404 del 30/12/2006). La procedura di approvazione è molto complessa, in quanto prevede che le richieste delle aziende vengano raccolte dalle istituzioni nazionali responsabili dei diversi paesi membri (in Italia il Ministero della Salute) e inviate alla Commissione Europea (EC).³ Le decisioni dell'EC sono basate sulle *opinions* di un'autorità esterna, la *European Food Safety Authority* (EFSA), che organizza periodicamente riunioni con panel di esperti per stendere opinioni scritte relative a ciascun health claim, esprimendo un parere che sia favorevole o sfavorevole.

La legislazione italiana tuttavia inquadra i nutraceutici nella categoria degli integratori alimentari, che per definizione non dovrebbero avere funzione preventiva o curativa ma solo *ottimizzare* le funzioni fisiologiche. Questo concetto indefinito, associato al fatto che in Italia i nutraceutici possono essere commercializzati con una semplice segnalazione agli uffici ministeriali preposti secondo una procedura di silenzio assenso, ha consentito negli ultimi anni l'esplosione di un mercato di *modulatori fisiologici* di diverse funzioni che contengono spesso sostanze inattive o non *dimostratamente* attive, sottodosate, la cui interazione con eventuali terapie farmacologiche o la cui sicurezza a lungo termine non sono state adeguatamente vagliate.⁴ In realtà i nutraceutici hanno potenzialità salutistiche spesso importanti e supportate da un'ampia letteratura scientifica ed alcuni esempi verranno riportati nei paragrafi successivi.

Razionale per lo studio e l'impiego di nutraceutici in medicina interna

L'idea di studiare alcuni nutrienti come farmaci nasce dalla constatazione che tutti i nutrienti svolgono un'azione importante nel mantenere l'omeostasi dell'organismo alla dose assunta con gli alimenti, ma che alcuni di essi svolgono delle specifiche azioni attive quando supplementati a dosaggi più elevati. Ma perché dovremmo avere bisogno di assumere quantità di

Corrispondente: Arrigo F.G. Cicero, AOU Policlinico S. Orsola-Malpighi, Pad. 2 - IV Piano, via Albertoni 15, 40138 Bologna, Italia.
E-mail: arrigo.cicero@unibo.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2019
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2019; 7(7):125-132

nutrienti normalmente presenti nella dieta a dosi molto più elevate? Esistono diverse risposte, non mutualmente esclusive tra loro. La prima si basa sulla constatazione che ciò che nella dieta «fa bene» al mantenimento della salute dell'uomo (ad esempio fibre, antiossidanti, fitosteroli, alcuni peptidi), nelle fonti alimentari da cui deriva è utile alla preservazione della fonte stessa. Ovvero, gli antiossidanti servono alla difesa naturale della pianta o del frutto dal loro stress ossidativo e non a quella di chi li mangerà. Da ciò deriva che le dosi contenute nei singoli alimenti non sono necessariamente quanto massimamente utili per la salute dell'uomo.

In un'ottica *darwiniana*, l'apporto di ingredienti salutari con la dieta è probabilmente sufficiente per proteggere l'individuo fino a quando è in grado di procreare e di favorire la prosecuzione della specie, allevando la seconda generazione fino a totale autonomia (biologicamente quindi fino a circa 30-35 anni, ma socialmente oggi fino a circa 50 anni). Infatti, salvo casi rari, è difficile che le principali patologie degenerative (malattie cardiovascolari, cancro, demenza) si mostrino clinicamente prima di questa fase. Considerando che l'attesa media di vita per un cittadino italiano oggi supera gli 80 anni, capiamo intuitivamente per quanti anni dobbiamo sopravvivere senza l'aiuto della natura.

Infine, l'industria farmaceutica ha da sempre investito le proprie risorse nello sviluppo di farmaci per curare malattie e, tutt'al più, fattori di rischio gravi, quindi il soggetto che è già passato allo status di paziente. Questo fenomeno peraltro si sta inasprendo nell'ultimo decennio, durante il quale i brevetti di nuovi farmaci sono sempre meno frequenti e per lo più finalizzati alla cura di patologie estreme (neoplasie, AIDS, malattie autoimmuni, ecc.). Poi, come detto, i farmaci nascono per curare le malattie. Ma anche il soggetto sano con disturbi transitori o funzionali (che rappresenta fortunatamente la maggior parte della popolazione generale, ma anche dei pazienti internistici) ha una chiara esigenza di benessere e il nutraceutico copre appunto lo spazio che separa uno stile di vita salutistico dalla terapia farmacologica specifica (coi rischi correlati in termini di effetti collaterali). Nel caso del paziente internistico poi alcuni nutraceutici possono servire a compensare effetti collaterali di farmaci di uso comune (es.: Sali di magnesio e potassio in pazienti che assumano diuretici ad alta dose, estratti di zenzero come antinausea da chemioterapici, probiotici per ridurre rischio e durata della diarrea da antibiotici, *etc.*).

La conseguenza di tutto ciò è che la supplementazione nutrizionale con nutraceutici ha un grande potenziale per la prevenzione delle malattie e il miglioramento della capacità di adattamento dell'organismo allo stress ed all'invecchiamento.

Molto prima che venissero chiamati nutraceutici

abbiamo prescritto e utilizzato (correttamente) gli acidi grassi polinsaturi della serie omega-3, il primo esempio di nutraceutico multifunzione: a basso dosaggio proteggono i pazienti con cardiopatia ischemica dall'insorgenza di aritmie cardiache letali, mentre a dosaggi maggiori riducono la trigliceridemia, la variabilità del ritmo cardiaco, la pressione arteriosa (di pochi mmHg), stabilizzano il tono dell'umore e proteggono dalla degenerazione articolare (questi ultimi due effetti per dosaggi superiori ai 4 g/die).⁵ Un altro esempio di nutraceutico *ante litteram* è l'impiego di latticini fermentati, che hanno diverse proprietà salutistiche e che hanno quindi puntato allo sviluppo del fiorente mercato dei probiotici. Oggi i probiotici sono caratterizzati in modo molto specifico e, al di là delle note azioni intestinali, a seconda della loro composizione possono svolgere anche azioni di modulazione della colesterolemia, della pressione arteriosa, del sistema immunitario, ecc.⁶

Alcuni nutraceutici svolgono azioni protettive ad ampio spettro, come per esempio alcuni antiossidanti (che proteggono la funzione vascolare, rallentano l'invecchiamento e prevengono il danno del DNA, preservano la fertilità) e gli integratori della respirazione cellulare (che migliorano l'utilizzo dei substrati energetici). Ai primi fanno capo le vitamine antiossidanti, i retinoidi (luteina, astaxantina, licopene), le catechine (caffèina, teina, teanina, epigallocatechina gallato, teobromina) ed altri flavonoidi (acido ellagico, idrossitiroso, resveratrolo, quercetina). Ai secondi fanno capo i cofattori della catena respiratoria mitocondriale, fra i quali ricordiamo le carnitine, la carnosina ed il coenzima Q10.

Alcuni nutraceutici hanno tuttavia un tropismo d'organo più specifico, come ad esempio la silimarina che proteggerebbe in modo particolare il tessuto epatico,⁷ mentre altri hanno azioni specifiche, come ad esempio la L-arginina che migliora la vasodilatazione flusso-mediata,⁸ o l'epigallocatechina gallato che faciliterebbe la perdita di peso.⁹

In generale, migliorare la funzionalità vascolare ed il metabolismo energetico significa migliorare la funzionalità di tutti gli organi e apparati. Un esempio tipico in questo contesto sono gli studi condotti con integrazione di L-arginina, che ne dimostrano attività che vanno al di là della vasodilatazione (ad esempio miglioramento dell'insulino-resistenza e di altri parametri metabolici)¹⁰ o quelli condotti sulla carnitina che ne dimostrano attività che vanno al di là del miglioramento aspecifico delle risorse energetiche (ad esempio miglioramento delle funzioni cognitive).¹¹

Se i nutraceutici sono usualmente sicuri, tuttavia il loro utilizzo dovrebbe essere mediato da un suggerimento tecnico da parte di un medico, un biologo nutrizionista, un farmacista o un dietista competente. Infatti, ad esempio, la supplementazione con calcio

isolato è associata ad un aumentato rischio di sviluppare una malattia coronarica,¹² fenomeno che non si osserva se il calcio è associato alla vitamina D. Peraltro, almeno per quanto riguarda la prevenzione dell'osteoporosi, non avrebbe neppure particolare senso utilizzare il calcio senza vitamina D, perché, metaforicamente parlando, è come se si fornissero i mattoni senza fornire il cemento.

Le principali di interesse medico in cui l'utilizzo di nutraceutici è supportato da razionale biologico e numerosi trials clinici randomizzati sono riassunti in Tabella 1.

Le promesse riportate in Tabella 1 sono ovviamente condizionate dall'utilizzo di dosi e durate di assunzioni compatibili con quanto mostrato nei trials.

Di seguito porremo l'attenzione su campi di azione potenziale più discussi (calo ponderale) e più consolidati.

Un esempio discusso: i nutraceutici favorenti il calo ponderale

Sul mercato, i nutraceutici ad azione *dimagrante* sono quelli che hanno la peggiore performance commerciale negli ultimi anni: i pazienti non li comprano perché non mantengono quasi mai la promessa del dimagrimento miracoloso. La premessa principale è infatti che i nutraceutici possono avere qualche forma di utilità nel facilitare il calo ponderale o il mantenimento del peso corporeo solo se lo stile di vita sottostante ha subito le note modificazioni terapeutiche del caso.

Gli agenti favorenti il calo ponderale possono agire secondo tre principali meccanismi d'azione: riducendo il senso della fame (e quindi l'introito di cibo), riducendo l'assorbimento di carboidrati e lipidi a livello intestinale e/o aumentando il metabolismo basale e quindi lo smaltimento calorico.^{13,14}

In natura i sequestranti intestinali sono fondamentalmente le fibre alimentari solubili (come psillio, guar, pectine, glucomannano), che peraltro inducono

anche senso di sazietà precoce per rigonfiamento gastrico: esse possono tuttavia difficilmente svolgere il ruolo di nutraceutici perché, per avere azione dimagrante, devono essere assunte a dosi di 10-30 grammi al giorno.

In generale le sostanze ad azione simpaticomimetica hanno sia azione anoressizzante centrale che di aumento del metabolismo. L'acido idrossicitrico, particolarmente concentrato nella *Garcinia cambogia*, avrebbe azione anoressizzante mediata dall'inibizione della biosintesi degli acidi grassi che indurrebbe indirettamente accumulo di glicogeno a livello epatico e, quindi, senso di sazietà. Una metanalisi basata su 12 trial clinici randomizzati in doppio cieco mostra come l'assunzione di acido idrossicitrico derivato dalla *Garcinia* possa indurre una piccola ma significativa riduzione ponderale sul breve tempo rispetto al placebo (-0,88 kg; 95% CI -1,75, -0,001).

La p-sinefrina estratta dalla scorza dei frutti acerbi del *Citrus aurantium* è una sostanza amino-mimetica che può indurre un aumento del metabolismo basale, associato a calo ponderale. Il Ministero della Salute consente la commercializzazione di prodotti contenenti una dose massima giornaliera di sinefrina di 30 mg per evitare la comparsa di evidenti effetti simpaticomimetici (aumento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca, disturbi del sonno e del tono dell'umore).

Gli agenti stimolanti il metabolismo più studiati e utilizzati sono le metilxantine estratte da maté e guaranà e in particolare la caffeina, che avrebbe peraltro anche un'azione anoressizzante. Tuttavia gli effetti simpaticomimetici centrali della caffeina ne limitano l'utilizzabilità e il mercato si è rivolto maggiormente a prodotti a base di tè verde, che di per sé ha una lieve ma dimostrata azione di induzione del calo ponderale. Questo può essere dovuto a diverse componenti, in particolare all'epigallocatechingallato (EGCG), catechina stimolante il metabolismo basale, ipolipemizzante, insulino-sensibilizzante e antiossidante. I flavonoidi del tè verde inibiscono anche l'attività delle

Tabella 1. Principali applicazioni *evidence-based* della nutraceutica distinte per apparato.

Apparato cardiovascolare	Prevenzione aterosclerosi e malattie cardiovascolari su base aterotrombogena, Riduzione pressione arteriosa, Miglioramento funzionalità cardiaca e qualità di vita percepita in pazienti affetti da scompenso cardiaco
Apparato osteoarticolare	Prevenzione osteopenia, Rallentamento evoluzione osteoporotica, Condoprotezione
Sistema nervoso centrale	Gestione sindromi ansioso-depressive lievi-moderate, Rallentamento declino cognitivo iniziale
Apparato neuromuscolare	Prevenzione/Trattamento sarcopenia, Attenuazione sintomatologia correlata a neuropatie periferiche (specie metaboliche)
Apparato genitourinario	Facilitazione guarigione cistiti batteriche, Prevenzione recidive cistiti croniche, Rallentamento/Regressione Iperproliferazione prostatica benigna, Attenuazione sindrome dell'ovaio policistico
Metabolismo	Controllo dislipidemie minori, miglioramento insulino-resistenza, regressione (parziale), steatosi epatica non-alcolica
Apparato gastroenterico	Dispepsia, Nausea (anche iatrogena), Stipsi, Diarrea (anche iatrogena)

catecol-O-metiltransferasi (COMT), con conseguente rallentamento della degradazione e aumento dell'attività della norepinefrina. Inoltre EGCG inibisce anche l'azione della fosfolipasi A2 pancreatica (PLA2) che idrolizza la N-oleil-fosfatidil-etanolamina (NOPE), mediatore esogeno ed endogeno di sazietà. L'associazione preconstituita fra NOPE e EGCG clinicamente ha dimostrato un'efficacia valutabile (seppur lieve) in termini di riduzione del peso corporeo con un profilo di tollerabilità ottimale.

Molecole ampiamente utilizzate e promosse commercialmente come il chitosano e l'acido linoleico coniugato sono usualmente ben tollerate, ma hanno efficacia minima nella modulazione del peso corporeo e dell'indice di massa corporea.

Sicuramente sono da evitare le preparazioni ricche in iodio, specie se di origine vegetale (come l'estratto di *Fucus vesiculosus*), sia perché lo iodio di per sé non ha alcuna azione dimagrante in soggetti normotiroidei, sia perché può comportare effetti collaterali rilevanti più o meno direttamente associati ad ipertiroidismi funzionali.^{13,14}

Nutraceutici utili per la gestione del rischio cardiovascolare

Le dislipidemie rappresentano uno dei principali fattori di rischio cardiovascolare in popolazione generale. Il numero di pazienti potenzialmente da trattare è esploso con la promulgazione di linee guida inter-

nazionali che propongono come valori ottimali LDL-C <115 mg/dL e TG <150 mg/dL in soggetti in prevenzione primaria per malattie cardiovascolari.¹⁵ In questo contesto diverse linee guida e documenti di consensus intersocietario hanno avallato l'impiego di nutraceutici ipolipemizzanti per gestire pazienti con rischio cardiovascolare lieve-medio o statino-intolleranti (Tabella 2).

Il mercato offre numerosissimi prodotti che vantano un effetto diretto sul metabolismo lipidico, tuttavia per alcuni di essi il livello di evidenza scientifica non è particolarmente. D'altronde, avendo un comparatore forte come le statine, di fronte al costo non per tutti affrontabile dei nutraceutici, è necessario che un nutraceutico per essere competitivo abbia un'efficacia ben definita ed eventualmente anche effetti metabolici e/o vasculoprotettivi paralleli alla riduzione dei lipidi plasmatici. Un recente documento di consensus internazionale ha classificato il livello di evidenza scientifica e la conseguente classe di raccomandazione dei principali nutraceutici ad azione ipolipemizzante e delle loro associazioni preconstituite.¹⁶ Nella Tabella 3 sono riassunti dati circa efficacia nell'uomo, livello di evidenza scientifica e potenziali effetti collaterali di alcuni dei nutraceutici maggiormente commercializzati con finalità di regolazione del metabolismo lipidico. È da notare che solo per acidi grassi polinsaturi della serie ω -3¹⁷ e monacolina K¹⁸ esistono dati relativi a riduzioni di eventi cardiovascolari o loro recidive nell'uomo.

Tabella 2. Documenti ufficiali redatti da società scientifiche che hanno recentemente avallato l'impiego di nutraceutici ipolipemizzanti in prevenzione cardiovascolare.

- Catapano AL, Graham I, De Backer G, *et al.* 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016;253:281-344.
- Società Italiana di Nutraceutica (SINut), Federazione delle Associazioni Dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI), Società Italiana di Tossicologia (SITOX), Società Italiana Nutrizione Sport e Benessere (SINSEB), Società Italiana Ipertensione Arteriosa (SIIA), Fondazione Società Italiana Ipertensione Arteriosa, Associazione Medici Endocrinologi (AME), Società Italiana dell'Obesità (SIO), Gruppo di Studio Nutraceutica dell'Associazione Italiana di dietetica e nutrizione clinica (ADI), Operatori Sanitari di Diabetologia Italiani (OSDI), Associazione Italiana Dietisti (ANDID), Società Italiana Medicina Funzionale (SIMF), Società Italiana di Nutrigenomica ed Epigenetica (SINE), Federazione dei produttori di supplementi dietetici (FEDERSALUS) e Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Nutraceutici ipolipemizzanti nella pratica clinica. *Pharmanutrition and Functional Foods* 2017;S1:1-32.
- Gulizia MM, Colivicchi F, Ricciardi G *et al.*; ANMCO/ISS/AMD/ANCE/ARCA/FADOI/GICR-IACPR/SICI-ISE/SIBioC/SIC/SICOA/SID/SIF/SIMEU/SIMG/SIMI/SISA Joint Consensus Document on cholesterol and cardiovascular risk: diagnostic-therapeutic pathway in Italy. *Eur Heart J Suppl*. 2017;19:D3-D54.
- Cicero AF, Colletti A, Bajraktari G, *et al.* Lipid-lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. *Nutr Rev*. 2017;75:731-767.
- Pirro M, Vetrani C, Bianchi C, *et al.* Joint position statement on "Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia" of the Italian Society of Diabetology (SID) and of the Italian Society for the study of Arteriosclerosis (SISA). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27:2-17.
- Banach M, Patti AM, Giglio RV, *et al.*; International Lipid Expert Panel (ILEP). The Role of Nutraceuticals in Statin Intolerant Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:96-118.
- Poli A, Barbagallo CM, Cicero AF, *et al.* Nutraceuticals and functional foods for the control of plasma cholesterol levels. An intersociety position paper. *Pharmacol Res*. 2018;134:51-60.

I nutraceutici con azione ipolipemizzante possono essere suddivisi in 3 categorie in base ai loro meccanismi d'azione: inibitori della sintesi di colesterolo epatico (es.: riso rosso fermentato), inibitori dell'assorbimento intestinale di colesterolo (es.: fibre, fitosteroli), e stimolanti dell'escrezione biliare di LDL-C (es. Berberina). In aggiunta ci sono alcuni nutraceutici che lavorano sul metabolismo lipidico indipendentemente dalla colesterolemia, in particolare degli acidi

grassi a livello muscolare e del tessuto adiposo, come gli acidi grassi polinsaturi della serie omega 3.¹⁶

Fra i nutraceutici ipolipemizzanti combinati più studiati il livello più alto di evidenza è per la combinazione di riso rosso fermentato e berberina. Un approccio razionale è anche l'associazione di riso rosso fermentato e fitosteroli.¹⁹ In soggetti totalmente statino-intolleranti, dovendo evitare l'uso di riso rosso fermentato possono essere utili associazioni di berberina ed estratto di car-

Tabella 3. Nutraceutici attivi sul metabolismo lipidico: efficacia attesa, livello di evidenza scientifica, classe di raccomandazione, efficacia nell'uomo, e potenziali effetti collaterali.

Molecola (dose attiva/die)	Riduzione attesa LDL-C (%)	Altri effetti cardiometabolici	Eventuali effetti collaterali	Livello di scientifica a supporto/Classe di raccomandazione
Fitosteroli (800-3000 mg)	-8/-10%	↓ hsCRP	Sitosterolemia (rarissima)	I/A
Fibre solubili (7-155 gr)	-5/-15%	↓ TG, Glicemia, Indice HOMA, Peso corporeo, rischio CV (dato epidemiologico)	Meteorismo, inibizione dell'assorbimento di farmaci coassunti	I/A
Chitosano (1-6 gr)	-5%	↓ Peso corporeo, Glucosio, HOMA-index	Blandi disturbi gastrointestinali	II/B
Riso rosso fermentato (3-10 mg monacolina K)	-15/-25%	↓ ApoB, hsCRP, MMP2, MMP9, ↑ FMD, ↓ PWV, ↓ Eventi CV in prevenzione secondaria	Aumento asintomatico CPK, mialgie, interazioni farmacologiche	I/A
Estratto di aglio invecchiato (5-6 gr)	-5/-10%	↓ pressione arteriosa, aggregazione piastrinica, sintomi arteriopatia obliterante periferica	Disturbi gastroenterologici, aumento del rischio di sanguinamento, traspirazione maleodorante	Ia/A
Bergamotto (500 mg frazione polifenolica purificata)	-10/-15%	↓ sdLDL, hsCRP, TNF-alfa	Non noti per i dosaggi suggeriti	Ia/B
Berberina (500-1000 mg)	-15/-20%	↓ ApoB, TG, hsCRP, IL-6, MCP-1, molecole di adesione endoteliali, glicemia a digiuno, HbA1c, HOMA-index, pressione arteriosa	Disturbi gastrointestinali	I/A
Tè verde (50-100 mg estratto secco)	-5%	↓ pressione arteriosa	Non noti per i dosaggi suggeriti	Ia/A
Proteine della soia (25 gr)	-3/-10%	↓ ApoB	Sbilanciamento dell'apporto proteico della dieta	Ib/A
Gamma-orizanolo (300 mg)	-5%	↓ ApoB, ↑ HDL-C	Non noti per i dosaggi suggeriti	Ia/A
Spirulina (1-8 gr)	-5%	↓ TG, ↑ HDL-C	Non noti per i dosaggi suggeriti	Ia/A
Curcumina (1-2 gr, meno per forme biodisponibili)	-5%	↓ TG, Lp(a), Glucosio, HbA1c, Indice HOMA, hsCRP, TNF-alfa, IL-6, ↑ Adiponectina, HDL-C	Non noti per i dosaggi suggeriti (se non associata a piperina)	Ia/B
Carciofo (500-1000 mg)	-5%	↓ transaminasi epatiche, Glicemia a digiuno	Non noti per i dosaggi suggeriti	Ib/B
PUFA w-3	Non applicabile	↓ TG (ca. 20-30%), ↓ sdLDL, TG, hsCRP, TNF-alfa, Molecole di adesione, # Indice omega 3, Pressione arteriosa, ↑ FMD, ↓ PWV, mortalità cardiovascolare (dati epidemiologici), Rischio di morte improvvisa post infarto miocardio	Alitosi, disturbi gastrointestinali	I/A

ciofo.²⁰ Alcuni soggetti potrebbero rispondere particolarmente bene alla frazione flavonoica del bergamotto ad aumentata biodisponibilità.²¹

Un mercato molto meno saturato e di potenziale enorme interesse per la nutraceutica è quello dell'ipertensione arteriosa. Infatti le più recenti linee guida stressano la necessità di ottimizzare i livelli pressori, anche in soggetti che non presentino una franca ipertensione.²² Inoltre i pazienti sono molto restii all'assunzione della prima terapia antipertensiva e/o dell'aumento del numero o della dose dei farmaci. Quindi la disponibilità di nutraceutici attivi sulla pressione arteriosa, da associare alle necessarie modificazioni dello stile di vita e (quando indicato) alla terapia farmacologica, potrebbe avere un forte impatto sulla gestione ed il controllo dei pazienti stessi. Per quanto riguarda i nutraceutici ad azione antipertensiva, esiste inoltre un'ampia letteratura clinica a supporto del loro impiego, talora molto più convincente che non per quanto riguarda l'impiego dei nutraceutici ipolipemizzanti (Tabella 4). Finora il loro impiego è stato limitato

da una relativa scarsa predittività della risposta sul singolo paziente (come avviene peraltro per parte dei farmaci antipertensivi) e perché molte molecole efficaci sono costose alla dose attiva oppure hanno effetti piccoli, difficilmente riconoscibili rispetto alla variabilità spontanea della pressione arteriosa.^{23,24} La Tabella 3 riassume alcuni di questi limiti per i nutraceutici con comprovata azione antipertensiva in meta-analisi di studi clinici controllati. Tuttavia alcuni nutraceutici (quando non controindicati per altre condizioni cliniche concomitanti) possono svolgere un'adeguata azione antipertensiva, come ad esempio sali di magnesio e potassio, flavanoli del cacao, e nitrati estratti da barbabietola rossa.²⁵ Per altri nutraceutici (non riportati in tabella) vi sono alcune prove preliminari di efficacia, come taurina e peptidi di origine animale. L'associazione di più principi attivi ha comunque dimostrato interessanti effetti additivi sul controllo pressorio con un ottimo profilo di tollerabilità.²⁶

In area internistica, potenzialmente interessanti sono anche i nutraceutici attivi sulla steatosi epatica non al-

Tabella 4. Nutraceutici che hanno dimostrato azione antipertensiva nell'uomo in meta-analisi di studi clinici controllati.

Nutraceutico	Efficacia antipertensiva	Note
Acidi grassi polinsaturi della serie omega 3	Scarsa, limitata ad alti dosaggi di EPA/DHA	Efficaci in prevenzione cardiovascolare, specie in pazienti ipertrigliceridemicici, alto profilo di sicurezza (alitosi, rigurgito ittico)
Isoflavoni	Efficacia buona, limitata a donne in perimenopausa	Non consigliabili negli uomini per effetti fitoestrogenici
Lactotripeptidi (IPP-VPP)	Efficacia buona nei soggetti di etnia asiatica	Scarsa efficacia nei caucasici
Levo-Arginina	Efficacia buona, dose-dipendente per dosi alte (>5 gr/die)	Effetti collaterali gastrointestinali
Resveratrolo	Efficacia buona, dose-dipendente	Efficacia maggiore in soggetti insulinino-resistenti
Potassio	Efficacia lieve	Indicato per chi perda potassio con diuretici se non assume risparmiatori di potassio, controindicato in insufficienza renale severa
Magnesio chelato	Efficacia discreta, anche su sintomi neuromuscolari	Utile anche in pazienti con crampi o che assumano diuretici
Calcio	Efficacia buona, limitata alle donne in gravidanza	Controindicato in altri casi, se non associato a vitamina D, per aumento del rischio di eventi coronarici
Vitamina C	Efficacia discreta, anche su reattività vascolare	Mancano dati sul medio-lungo termine
Tè di Ibisco	Efficacia buona	Dati derivanti da studi condotti solo su pazienti mediorientali
Flavanoli del cacao	Efficacia discreta	Alto costo, scarsa palatabilità
Coenzima Q10	Efficacia buona, dose-dipendente (>100 mg/die)	Alto costo, biodisponibilità molto variabile a seconda della forma farmaceutica
Licopene	Efficacia buona, dose-dipendente (>50 mg/die)	Alto costo, biodisponibilità molto variabile a seconda della forma farmaceutica
Estratto di aglio invecchiato	Efficacia discreta	Associata ad azione ipolipemizzante ed antiaggregante, effetti collaterali gastrointestinali e traspirazione maleodorante
Melatonina a lento rilascio	Efficacia buona sull'ipertensione notturna, limitata all'ipertensione notturna	Efficacia limitata a formulazioni a lento rilascio per dosi >2 mg/die (in Italia classificate come farmaco)

colica²⁷ e sui sintomi dei pazienti affetti da scompenso cardiaco in trattamento farmacologico ottimale.²⁸

Conclusioni

La letteratura internazionale mostra un interesse crescente all'impiego di nutraceutici evidence-based per la gestione preventiva o curativa di malattie cronicodegenerative. Infatti crescenti evidenze precliniche e cliniche supportano l'impiego di vari nutraceutici per la gestione di diverse situazioni pre-patologiche, ed in particolare nel ridurre l'esposizione a fattori di rischio. Esistono tuttavia poche evidenze di efficacia su outcome forti e di sicurezza in pazienti particolarmente fragili o pluripatologici/polifarmaco-trattati, nei quali il rischio di interazione farmacologica potenzialmente persiste. Una migliore conoscenza dei principi attivi più studiati e che possono coprire aree lasciate grigie dalla farmacoterapia convenzionale (sia per efficacia che per sicurezza) potrà migliorare la nostra capacità di assistenza ai pazienti, peraltro senza incrementare l'aggravio di spesa per il sistema sanitario nazionale.

Bibliografia

1. Brower V. Nutraceuticals: poised for a healthy slice of the healthcare market? *Nat Biotechnol* 1998;16:728-31.
2. Gulati OP, Berry Ottaway P. Legislation relating to nutraceuticals in the European Union with a particular focus on botanical-sourced products. *Toxicology* 2006;221:75-87.
3. Liuzzo G, Bentley S, Maggi E. Food safety and risk communication. *Industrie Alimentari* 2001;497-512.
4. Sirtori CR, Arnoldi A. Introduzione. In: Borghi C, Cicero AFG, eds. *Nutraceutici ed alimenti funzionali in medicina preventiva*. Bologna: BUP editore; 2011. pp 9-14.
5. Cicero AFG, Borghi C, Del Corso F, Vinereanu D. n-3 Polyunsaturated fatty acids and the patient at high cardiovascular risk with co-morbidities: a pleiotropic drug. *Cardiol Clin Pract* 2012;4:1-12.
6. Deshpande G, Rao S, Patole S. Progress in the field of probiotics: year 2011. *Curr Opin Gastroenterol* 2011;27:13-8.
7. Loguercio C, Festi D. Silybin and the liver: from basic research to clinical practice. *World J Gastroenterol* 2011;17:2288-301.
8. Bode-Böger SM, Böger RH, et al. L-arginine-induced vasodilation in healthy humans: pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46:489-97.
9. Hursel R, Viechtbauer W, Westerterp-Plantenga MS. The effects of green tea on weight loss and weight maintenance: a metaanalysis. *Int J Obes* 2009;33:956-61.
10. Lucotti P, Monti L, Setola E, et al. Oral Larginine supplementation improves endothelial function and ameliorates insulin sensitivity and inflammation in cardiopathic nondiabetic patients after an aortocoronary bypass. *Metabolism* 2009;58:1270-6.
11. Owen L, Sunram-Lea SI. Metabolic agents that enhance ATP can improve cognitive functioning: a review of the evidence for glucose, oxygen, pyruvate, creatine, and L-carnitine. *Nutrients* 2011;3:735-55.
12. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3691.
13. Patti AM, Al-Rasadi K, Giglio RV, et al. Natural approaches in metabolic syndrome management. *Arch Med Sci* 2018;14:422-41.
14. Cicero AF, Colletti A. Role of phytochemicals in the management of metabolic syndrome. *Phytomedicine* 2016;23:1134-44.
15. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016;252:207-74.
16. Cicero AF, Colletti A, Bajraktari G, et al. Lipid-lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. *Nutr Rev* 2017;75:731-67.
17. Cicero AF, Morbini M, Borghi C. Do we need 'new' omega-3 polyunsaturated fatty acids formulations? *Expert Opin Pharmacother* 2015;16:285-8.
18. Li JJ, Lu ZL, Kou WR, et al.; Chinese Coronary Secondary Prevention Study Group. Beneficial impact of Xuezhikang on cardiovascular events and mortality in elderly hypertensive patients with previous myocardial infarction from the China Coronary Secondary Prevention Study (CCSPS). *J Clin Pharmacol* 2009;49:947-56.
19. Cicero AFG, Fogacci F, Rosticci M, et al. Effect of a short-term dietary supplementation with phytosterols, red yeast rice or both on lipid pattern in moderately hypercholesterolemic subjects: a three-arm, double-blind, randomized clinical trial. *Nutr Metab* 2017;14:61.
20. Cicero AF, Fogacci F, Bove M, et al. Short-Term Effects of Dry Extracts of Artichoke and Berberis in Hypercholesterolemic Patients Without Cardiovascular Disease. *Am J Cardiol* 2018 [Epub ahead of print].
21. Mollace V, Scicchitano M, Paone S, et al. Hypoglycemic and Hypolipemic effects of a new lecithin formulation of Bergamot Polyphenolic Fraction: a double blind, randomized, placebo-controlled study. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2018 [Epub ahead of print].
22. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al.; List of authors/Task Force members. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2018;36:2284-309.
23. Sirtori CR, Arnoldi A, Cicero AF. Nutraceuticals for blood pressure control. *Ann Med* 2015;47:447-56.
24. Borghi C, Cicero AF. Nutraceuticals with a clinically detectable blood pressure-lowering effect: a review of available randomized clinical trials and their meta-

- analyses. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83:163-71.
25. Cicero AF, Grassi D, Tocci G, et al. Nutrients and Nutraceuticals for the Management of High Normal Blood Pressure: An Evidence-Based Consensus Document. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2019 [Epub ahead of print].
 26. Cicero AF, Colletti A, Fogacci F, et al. Is it Possible to Significantly Modify Blood Pressure with a Combined Nutraceutical on Top of a Healthy Diet? The Results of a Pilot Clinical Trial. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2018;25:401-5.
 27. Cicero AF, Colletti A, Bellentani S. Nutraceutical Approach to Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): The Available Clinical Evidence. *Nutrients* 2018;10:pii: E1153.
 28. Cicero AF, Colletti A. Nutraceuticals and Dietary Supplements to Improve Quality of Life and Outcomes in Heart Failure Patients. *Curr Pharm Des* 2017;23:1265-72.

Non-commercial use only

La dieta chetogenica: pro e contro

Alessia Casola,¹ Laura Bianchi,² Simona Detrenis,¹ Maria del Mar Jordana-Sanchez,¹ Sarah Pioli,¹ Michele Meschi¹

¹Unità Operativa di Medicina Interna, Presidio Ospedaliero, Sede di Borgotaro, Azienda USL di Parma; ²Unità Operativa di Pediatria Generale e d'Urgenza, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Italia

Razionale della dieta chetogenica

La dieta chetogenica è stata proposta in supporto al trattamento convenzionale dell'epilessia e di alcuni disordini neurologici, in particolare in età infantile. I farmaci anticonvulsivi attualmente in uso, infatti, risultano efficaci nel controllo degli eventi critici nella maggior parte dei pazienti, ma fino a un terzo di questi ultimi può richiedere, nel corso della vita, un contributo terapeutico di tipo non farmacologico, che in ogni caso esuli da un approccio neurochirurgico invasivo, spesso foriero di sequele mnestiche, motorie o relative al linguaggio.

La dieta chetogenica tradizionale prevede un rapporto di 4:1 tra costituenti lipidici e non lipidici. Le calorie totali vengono ristrette all'80-90 per cento dei valori raccomandati per età. Variazioni che prevedano un contenuto lipidico lievemente inferiore (rapporto 3:1) possono migliorare l'aderenza terapeutica, ma anche ridurre l'efficacia nell'arco dei primi tre mesi. Viene sostanzialmente impiegato uno schema nutrizionale ad alto contenuto di grassi alimentari, bilanciato dal punto di vista proteico (circa 1 g/kg), ma con netta limitazione dei carboidrati e solitamente preceduto da una fase di digiuno (Tabella 1): nelle ore successive all'avvio, ne conseguono variazioni metaboliche a carico di chetoni plasmatici, acidi grassi, insulina, glucagone e glucosio.¹

I corpi chetonici (acetoacetato, acetone e beta-idrossibutirrato), sintetizzati a livello epatico a partire da acidi grassi a lunga e media catena, potrebbero avere diretto effetto anticonvulsivante nel passaggio attraverso la barriera ematoencefalica, e la chetonuria

stessa costituisce un parametro di valutazione dell'adeguatezza del regime dietetico imposto.

In pazienti sottoposti a dieta chetogenica sono stati riscontrati anche aumentata biogenesi mitocondriale, incremento della fosforilazione ossidativa, aumento dei livelli sierici di acido gamma-aminobutirrico e, da un punto di vista clinico-sperimentale, riduzione dell'eccitabilità neuronale e stabilizzazione della funzione sinaptica: oltre che alla chetosi, tali fenomeni possono essere in parte imputati direttamente all'elevata concentrazione plasmatica di acidi grassi liberi, in particolare polinsaturi, nonché alla riduzione delle fluttuazioni glicemiche, all'aumentata attivazione dei canali del potassio ATP-sensibili, alla restrizione calorica e all'aumento intracerebrale di aminoacidi.²

Nell'efficacia del sistema è possibile, infine, che siano implicate anche una riduzione della trasmissione sinaptica glutamatergica e l'inibizione diretta del sistema della protein-kinasi mTOR (mammalian target of rapamycin) (Figura 1).³

Modalità di conduzione

La dieta chetogenica viene solitamente avviata in setting intraospedaliero, durante il quale, dopo il succitato periodo di digiuno, sia l'apporto calorico giornaliero complessivo che i parametri dietetici chetogenici vengono gradualmente aumentati, fino al raggiungimento di un modello alimentare standard proponibile per l'uso domestico. Nel corso della breve degenza, la glicemia viene monitorata tre-quattro volte al giorno e quotidianamente si verifica la detezione dei chetoni urinari. È frequente l'associazione di supplementi multivitaminici privi di carboidrati, di calcio e di vitamina D. Il citrato di potassio (2 mEq/kg/die), infine, viene consigliato per la prevenzione della nefrolitiasi.⁴

Avvenuta la dimissione, è previsto un follow up trimestrale, con attenta valutazione dei parametri antropometrici e degli esami di laboratorio (esame emocromocitometrico, profilo metabolico completo, esame delle urine, calciuria e creatinuria) almeno per il primo anno di trattamento, e addirittura più serato nei pazienti a rischio di malnutrizione.

Non ci sono evidenze nel merito dell'ottimale pro-

Corrispondente: Michele Meschi, Direttore UO Medicina Interna, Presidio Ospedaliero, Azienda USL di Parma, Italia.
E-mail: mmeschi@ausl.pr.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2019
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2019; 7(7):133-138

trazione dell'approccio descritto. In caso di beneficio, una riduzione degli eventi comiziali è obiettivamente entro due o tre mesi dall'avvio e pertanto qualunque interruzione non è auspicabile prima di quel periodo. Appare ragionevole, invece, una rivalutazione complessiva dell'opportunità del trattamento dopo due

anni di utilizzo continuo, in assenza di crisi: è dimostrato, infatti, che circa l'80% dei soggetti malati, che interrompono la dieta chetogenica dopo ventiquattro mesi di assenza di sintomi, permangono nell'asintomaticità per lunghi periodi di osservazione successivi.⁵

L'interruzione della dieta chetogenica deve avvenire

Tabella 1. Esempio di dieta chetogenica nel paziente pediatrico epilettico.

Confronto del peso di grasso al peso combinato di carboidrati e proteine

In genere 4:1 (rapporto 3:1 per bambini minori di 18 mesi, o di età superiore a 12 anni, o già in sovrappeso)

Composizione di porzioni *ad hoc*

Dal momento che i lipidi costituiscono una fonte energetica (9 kcal/g) maggiore rispetto alle altre (4 kcal/g), le porzioni devono risultare di dimensioni ridotte rispetto alla norma

Distribuzione della quantità giornaliera totale di grassi, proteine e carboidrati

Tale distribuzione deve risultare equa tra i pasti, che spesso presentano quattro componenti: panna (contenente proteine a base di carne), frutta o verdura a basso contenuto di carboidrati (esclusione di banane, patate, piselli e mais), adeguato apporto di grassi (burro, olio, maionese)

Accuratezza di somministrazione

I genitori dei pazienti pediatrici devono impiegare bilance elettroniche con accuratezza fino a 1 g. Il bambino deve mangiare tutto il pasto, con preclusione di porzioni extra

Integrazioni

Possono essere impiegate controllate quantità di olio MCT, ovvero a *medium chain triglycerides*. Per far fronte alle necessità integrative insite in tale approccio dietetico, vitamine del gruppo B, vitamina D e calcio devono essere contemplate quale somministrazione aggiuntiva

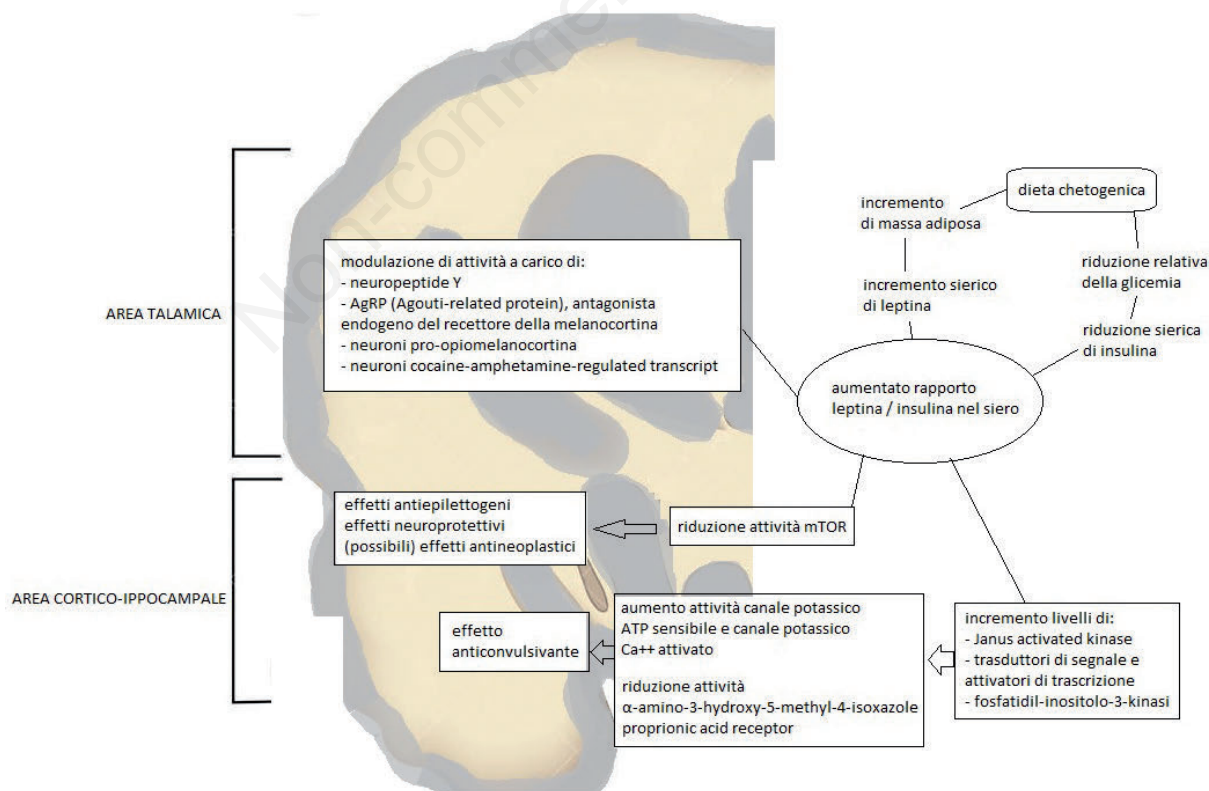


Figura 1. Modificazioni metaboliche in corso di dieta chetogenica e potenziali effetti neuro-ormonali alla base degli effetti della dieta chetogenica.

nire con un lento svezzamento nell'arco di ulteriori due o tre mesi, riducendo gradualmente il rapporto lipidi-(proteine + carboidrati) a 1:1; successivamente, gli alimenti contenenti carboidrati possono essere introdotti anche con maggior rapidità.⁶

Studi di efficacia

Una meta-analisi di circa venti studi di tipo osservazionale, comprendente sostanzialmente oltre mille pazienti epilettici in età pediatrica, ha dimostrato che, a sei mesi dall'avvio di una dieta chetogenica, una riduzione del 50 per cento nella frequenza degli eventi convulsivi era registrabile in oltre il 60 per cento dei casi; in un 30 per cento dei casi il miglioramento si quantificava addirittura per il 90 per cento.⁷

Il primo trial randomizzato sull'argomento risale al 2008, allorché la dieta fu applicata ad una popolazione selezionata di bambini affetti da epilessia intrattabile, con un avvio immediato rispetto ad un gruppo di controllo, in cui l'approccio non farmacologico era stato dilazionato di circa tre mesi. Dei soggetti rimasti in trattamento attivo, alla dieta chetogenica si associò immediatamente una significativa riduzione percentuale di eventi comiziali, spesso di oltre il 50 per cento.⁸

Alla luce delle evidenze disponibili, nel 2009 un Expert Consensus Panel decretò l'indicazione alla dieta chetogenica in pazienti pediatriche con epilessia irresponsiva alla terapia farmacologica convenzionale, comprendente due o tre farmaci antiepilettici.

Allo stato attuale, sulla base di dati derivanti da studi non-randomizzati, è possibile estrapolare all'adulto la possibilità di un beneficio con tale dieta.⁹

Indicazioni alla dieta chetogenica

Il Tabella 2 riassume le indicazioni attualmente riconosciute all'impiego terapeutico della dieta chetogenica, in ambito prevalentemente neurologico.

Controindicazioni ed effetti avversi

È di estrema importanza una valutazione di screening dei possibili candidati al trattamento, in particolare nell'ottica di escludere soggetti affetti da alterazioni metaboliche congenite a carico del trasporto o dell'ossidazione degli acidi grassi a lunga catena, dal momento che la dieta chetogenica potrebbe innescare in essi significative crisi cataboliche.

Il Tabella 3 illustra le controindicazioni assolute all'impiego della stessa e il Tabella 4 i test che dovrebbero essere effettuati in caso di sospetto clinico di una di esse. Il Tabella 5 descrive le controindicazioni relative all'utilizzo dell'approccio dietetico descritto. Nel Tabella 6 sono riassunti, infine, i principali effetti avversi che possono presentarsi nella pratica clinica.¹⁰

Dieta chetogenica e obesità

Negli ultimi anni si è acceso un dibattito significativo sul ruolo della dieta chetogenica nel trattamento dell'obesità grave, in particolare in relazione alle possibili modalità di conduzione di essa quale temporaneo regime alimentare, basato su una radicale restrizione dell'apporto di carboidrati.

Condotta con una rigorosa attenzione all'associato

Tabella 2. Condizioni cliniche in è indicato l'impiego della dieta chetogenica.

Condizione	Descrizione
Epilessia in ambito pediatrico	In caso di epilessia irresponsiva alla terapia farmacologica convenzionale, comprendente due o tre farmaci antiepilettici
Spasmi infantili	(varia eziologia)
Sindrome di Doose	Epilessia con convulsioni di tipo mioclonico-atoniche
Sindrome di Rett	Nella maggior parte dei casi, è causata da mutazioni sporadiche nel gene MECP2, localizzato sulla parte distale del cromosoma X. Dopo una fase iniziale di sviluppo normale, si assiste a un arresto dello sviluppo e poi a una regressione, o perdita delle capacità acquisite (ridotto sviluppo del cranio, perdita delle capacità manuali, comparsa di movimenti stereotipati delle mani, irregolarità nella respirazione, epilessia)
Sclerosi tuberosa complessa	Foci epilettogeni legati a formazioni tuberose
Sindrome di Dravet	Epilessia mioclonica infantile severa
Deficit di GLUT1	Disordine genetico caratterizzato da alterato trasporto del glucosio attraverso la barriera ematoencefalica, con conseguenti sindrome epilettogena, ritardo di sviluppo e turbe motorie complesse
Deficit di Pyr-deidrogenasi	Malattia mitocondriale caratterizzata da acidosi lattica, deficit neurologici gravi e epilessia di difficile trattamento
Encefalopatie gravi	In particolare, in pazienti in nutrizione enterale artificiale
Deficit complessi della catena respiratoria mitocondriale	In presenza di eventi comiziali

Tabella 3. Controindicazioni assolute all'impiego della dieta chetogenica.

Condizione
Deficit primitivo di carnitina
Deficit di carnitin-palmitoil-transferasi I o II
Deficit di carnitin-translocasi
Porfiria
Deficit nei sistemi di ossidazione degli acidi grassi
Deficit di Pyr-carbossilasi
Qualunque condizione clinico-sintomatologica che sia potenzialmente suggestiva di una delle suddette condizioni (cardiomiopatia, ipotonia, intolleranza all'esercizio fisico, mioglobinuria, affaticabilità precoce)

Tabella 4. Test di laboratorio da effettuarsi in caso di sospetti deficit metabolici congeniti.

Esame emocromocitometrico
Glicemia a digiuno, creatininemia, azotemia, elettroliti sierici, uricemia
Emogasanalisi su sangue arterioso
Ammoniemia, transaminasi, coagulazione completa, bilirubinemia diretta e indiretta
Lattico-deidrogenasi, creatin-fosfochinasi
Esame urine completo con mioglobinuria
Determinazione quantitativa degli aminoacidi plasmatici
Lattato e piruvato su sangue arterioso
Analisi degli acil-carnitina coniugati
Determinazione qualitativa degli acidi organici urinari

Tabella 5. Controindicazioni relative all'impiego della dieta chetogenica.

Condizione
Candidati alla neurochirurgia per eventi epilettici (epilessia focale intrattabile)
Effettiva incapacità a garantire un adeguato stato nutrizionale, enterale o parenterale
Allergie, intolleranze o necessità dietetiche speciali
Assenza di compliance da parte di familiari e caregivers
Condizioni cliniche potenzialmente aggravabili dal regime dietetico (nefrolitiasi, dislipidemia, malattia epatica, reflusso gastroesofageo, stipsi ostinata, cardiomiopatia, acidosi metabolica cronica)

Tabella 6. Possibili effetti avversi della dieta chetogenica.

Comuni
Sintomi gastrointestinali (diarrea, stipsi, nausea, vomito, reflusso gastroesofageo)
Dislipidemia (ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia)
Ipoglicemia
Iperuricemia
Ipodisprotidemia
Ipomagnesiemia, iponatriemia
Acidosi metabolica
Turbe dell'accrescimento, osteopenia, osteoporosi
Deficit di carnitina
Nefrolitiasi
Rari
Pancreatite
Deficit di patrimonio marziale
Diatesi emorragica
Alterazioni di permeabilità vascolare

introito proteico, che deve rimanere invariato rispetto alla norma per quantità assoluta (in modo da non incrementare il carico azotato effettivo) e incrementarsi unicamente in maniera relativa entro la conta calorica complessiva, la dieta chetogenica concorrerebbe significativamente alla riduzione del senso della fame e dell'insulinoreistenza, contribuendo pertanto ad un effettivo decremento ponderale di entità variabile, sulla base della copresenza di altre opzioni di intervento, tra cui l'attività fisica. Ne conseguirebbero innegabili vantaggi in termini di controllo glicemico e del profilo pressorio.¹¹

Al di là dei risultati che singole meta-analisi possono illustrare sull'argomento, il principale limite all'impiego su larga scala di tale approccio è costituito dal rischio del fai-da-te e dall'opposta necessità di supervisione da parte di medici e nutrizionisti altamente specializzati sull'argomento.¹²

Bibliografia

1. Boison D. New insights into the mechanisms of the ketogenic diet. *Curr Opin Neurol* 2017;30:187-92.
2. Walczyk T, Wick JY. The ketogenic diet: making a comeback. *Consult Pharm* 2017;32:388-96.
3. Luat AF, Coyle L, Kamat D. The ketogenic diet: a practical guide for pediatricians. *Pediatr Ann* 2016;45:e446-50.
4. Sampaio LP. Ketogenic diet for epilepsy treatment. *Arq Neuropsiquiatr* 2016;74:842-8.
5. Dhamija R, Eckert S, Wirrell E. Ketogenic diet. *Can J Neurol Sci* 2013;40:158-67.
6. Nei M, Ngo L, Sirven JI, Sperling MR. Ketogenic diet in adolescents and adults with epilepsy. *Seizure* 2014;23:439-42.
7. Henderson CB, Filloux FM, Alder SC, et al. Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: meta-analysis. *J Child Neurol* 2006;21:193-7.
8. Lefevre F, Aronson N. Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: a systematic review of efficacy. *Pediatrics* 2000;105:E46-8.
9. Martin K, Jackson CF, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD001903.
10. Verrotti A, Iapadre G, Pisano S, Coppola G. Ketogenic diet and childhood neurological disorders other than epilepsy: an overview. *Expert Rev Neurother* 2017;17:461-73.
11. Goday A, Bellido D, Sajoux I, et al. Short-term safety, tolerability and efficacy of a very low-calorie-ketogenic diet interventional weight loss program versus hypocaloric diet in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Diabetes* 2016;6:e230.
12. Gibson AA, Sainsbury A. Strategies to Improve Adherence to Dietary Weight Loss Interventions in Research and Real-World Settings. *Behav Sci* 2017;7:3.

Non-commercial use only

LINEE GUIDA PER GLI AUTORI

I *Quaderni dell'Italian Journal of Medicine (Quaderni ITJM)*, costituiscono una collana supplementare **solo online** annessa alla rivista *Italian Journal of Medicine* contenente lavori solo in lingua italiana.

I Quaderni ITJM pubblicano:

- Monografie *ad hoc* individuate dal Presidente FADOI, dal Consiglio Direttivo, dal Board Scientifico o dall'Editor in Chief dell'*Italian Journal of Medicine*, in funzione del contesto scientifico-istituzionale attuale.
- Monografie *ad hoc* su temi di particolare rilevanza scientifica a cura della *Commissione FADOI Giovani*.
- Traduzioni in italiano di alcuni lavori pubblicati sui numeri standard dell'*Italian Journal of Medicine*, di particolare interesse per la comunità scientifica.

STESURA DEI LAVORI

I lavori dovranno essere redatti in modo conforme alle linee guida sotto riportate:

- I manoscritti devono essere scritti *interamente* in lingua italiana, su documento di Word, con *carattere* Times New Roman/Arial, *dimensione* 12, *formato* A4, *interlinea doppia* e *margini* 2,54 cm.
Parole totali: max 4000; *Sommario/Abstract*: max 250 parole; *Bibliografia*: min 40 voci; *Tabelle e Figure*: 3/5 totali (le tabelle non devono superare n. 1 pagina del documento in Word).
- La strutturazione del contenuto deve attenersi agli standard internazionali per la *Rassegna (Review)*: i) Abstract riassuntivo dell'intero lavoro; ii) Introduzione al tema trattato; iii) Criteri e strumenti di ricerca (criteri di inclusione/esclusione, banche dati consultate, ...); iv) i successivi paragrafi devono illustrare le più recenti scoperte scientifiche nel settore; v) Conclusioni; vi) Bibliografia.
- La prima pagina deve riportare: i) titolo (in stampatello minuscolo), senza acronimi; ii) nome e cognome per esteso di ciascun autore; iii) affiliazione(i) di ciascun autore, numerate con numeri arabi; iv) eventuali ringraziamenti; v) nome e indirizzo postale completi dell'autore corrispondente, corredati da telefono, fax, e-mail; vi) da 3 a 5 parole chiave, separate da virgola. La seconda pagina può riportare: i) contributi degli autori, *e.g.* informazioni relative a contributi sostanziali delle persone coinvolte nello studio (<http://www.icmje.org/#author>); ii) dichiarazione relativa a potenziali conflitti d'interesse; iii) ulteriori informazioni (*e.g.* fondi, esposizioni durante conferenze...).
- In caso di utilizzo di *tabelle*, queste devono essere tutte numerate con numeri arabi e citate nel testo in ordine consecutivo (*e.g.* NON nominare le tabelle come Tabella 1A, 1B, ... o 1.0, 1.1, ...). Le tabelle devono essere presentate in formato editabile. Ciascuna tabella deve essere corredata da una breve didascalia; in caso di abbreviazioni, riportare una nota a piè di CIASCUNA tabella che spieghi TUTTE le abbreviazioni presenti in ognuna.
- In caso di utilizzo di *figure*, queste devono essere inviate in formato .tiff o .jpg, allegate al manoscritto in singoli files, secondo le seguenti specifiche:
 - i) a colori (salvate in modalità CMYK): minimo 300 dpi di risoluzione;
 - ii) in bianco e nero: minimo 600 dpi di risoluzione;
 - iii) minimo 17,5 cm di larghezza.
 Ciascuna figura deve essere corredata da una breve didascalia.

NB: In caso di Tabelle/Figure riprese e/o modificate da altri lavori già pubblicati, sarà cura degli autori accertarsi se tali materiali siano o meno coperti da copyright e procurarsi i permessi necessari per la riproduzione. Tali permessi dovranno essere allegati alla versione definitiva del lavoro. L'ufficio editoriale si riserva la facoltà di rimuovere Tabelle/Figure coperte da copyright, se sprovviste dei necessari permessi.

- In caso di utilizzo di *abbreviazioni*, la prima volta che esse sono citate è necessario scrivere per esteso la definizione+abbreviazione tra parentesi tonde [*e.g.* risonanza magnetica (RMN)], a seguire si dovrà riportare solo l'abbreviazione (*unica eccezione*: nei titoli e nelle didascalie di tabelle e figure NON si utilizzano abbreviazioni).

BIBLIOGRAFIA

Le voci bibliografiche devono essere formattate secondo lo stile *Vancouver*.

Nella sezione Bibliografia, le voci bibliografiche devono essere numerate consecutivamente nell'ordine in cui appaiono per la prima volta nel testo (NON in ordine alfabetico) e, nel testo, devono essere indicate con numeri arabi *in apice*. Voci bibliografiche riferite a comunicazioni personali o dati non pubblicati devono essere incorporate nel testo e NON inserite tra le voci numerate [*e.g.* (Wright 2011, dati non pubblicati) o (Wright 2011, comunicazione personale)].

Le voci bibliografiche nella sezione Bibliografia devono *tassativamente* essere preparate come segue:

- i) più di 3 autori, citare 3 autori, *et al.* Se il lavoro contiene solo 4 autori, citarli tutti e 4;
- ii) titolo del lavoro in stampatello minuscolo;
- iii) nome della rivista, senza punti, abbreviato secondo gli standard internazionali; in caso di dubbi sulla corretta abbreviazione, fare riferimento ai seguenti siti:
 - a. ISI Journal Abbreviations Index (<http://library.caltech.edu/reference/abbreviations/>);
 - b. Biological Journals and Abbreviations (<http://home.ncicrf.gov/research/bja/>);
 - c. Medline List of Journal Titles (ftp://ftp.ncbi.nih.gov/pubmed/J_Medline.txt);
- iv) inserire l'anno di pubblicazione subito dopo il nome della rivista, seguito da punto e virgola;
- v) NON inserire giorno o mese di pubblicazione;
- vi) citare solo il volume, seguito dai due punti (NON citare il fascicolo tra parentesi);
- vii) abbreviare le pagine, *e.g.* 351-8.

Per accertarsi di aver correttamente formattato le voci bibliografiche, confrontarle con le citazioni in PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

Esempi (prestare attenzione anche alla punteggiatura):

Articolo standard su Rivista

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002;347:284-7.

Proceedings

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, eds. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming, 2002 Apr 3-5, Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. pp 182-91.

Articoli i cui autori sono Organizzazioni

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40:679-86.

Libri

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaffler MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis, MO: Mosby; 2002. (CITAZIONE DEL LIBRO INTERO)

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, eds. The genetic basis of human cancer. New York, NY: McGraw-Hill; 2002. pp 93-113. (CITAZIONE DI UN CAPITOLO)

MODALITÀ D'INVIO DEI LAVORI

Monografie

Gli Autori dovranno fare riferimento all'Editor-in-Chief o alle persone da lui designate nelle lettere di invito a scrivere gli articoli programmati.

Per gli articoli inviati da giovani internisti, gli Autori dovranno fare riferimento alla Dr.ssa Paola Gnerre (e-mail: pgnerre@yahoo.it) e agli eventuali altri referenti da lei designati, nelle prime fasi di stesura dei manoscritti, revisioni e correzioni.

La Dr.ssa Gnerre raccoglierà poi le versioni definitive dei lavori di ciascuna monografia e provvederà all'invio di tutti i materiali all'ufficio editoriale.

I lavori solo nella loro versione definitiva e approvata dalla *Commissione FADOI Giovani* dovranno pervenire all'ufficio editoriale già pronti per l'impaginazione e immediata pubblicazione (già *corredati da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini redatti secondo le presenti linee guida*).

Traduzioni

Previo invito dell'Editor-in-Chief, gli Autori dovranno far pervenire all'ufficio editoriale la *versione tradotta in italiano*, al seguente indirizzo e-mail: paola.granata@pagepress.org

Il file in formato Word dovrà essere formattato secondo gli standard editoriali della rivista ufficiale ed essere già pronto per impagina-

zione e immediata pubblicazione (*corredato da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini*).

Si prega di inviare le eventuali tabelle in formato editabile e le figure in alta definizione secondo gli standard sopra riportati.

NOTA PER GLI AUTORI

I lavori pubblicati sui Quaderni ITJM non verranno indicizzati, ma saranno liberamente disponibili in un'apposita sezione del sito FADOI (<http://www.fadoi.org/>) e della rivista ufficiale.

Gli Autori i cui lavori siano accettati per la pubblicazione sui Quaderni ITJM e che fossero interessati a vederli pubblicati anche sulla rivista ufficiale, dovranno sottomettere attraverso il sito dell'ITJM (www.italjmed.org) la versione (già tradotta) in inglese e redatta in modo conforme alle linee guida della rivista; seguiranno poi la procedura di selezione tramite peer review e, se accettati, saranno inseriti nel piano editoriale standard.

STAFF EDITORIALE

Paola Granata, Journal Manager
paola.granata@pagepress.org

Claudia Castellano, Production Editor

Tiziano Taccini, Technical Support

PUBBLICATO DA

PAGEPress Publications
via A. Cavagna Sangiuliani 5
27100 Pavia, Italy
T. +39.0382.464340
F: +39.0382.34872



www.pagepress.org
info@pagepress.org

QUADERNI - ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE

Tutti gli articoli pubblicati sui QUADERNI - *Italian Journal of Medicine* sono redatti sotto la responsabilità degli Autori. La pubblicazione o la ristampa degli articoli della rivista deve essere autorizzata per iscritto dall'editore. Ai sensi dell'art. 13 del D.Lgs 196/03, i dati di tutti i lettori saranno trattati sia manualmente, sia con strumenti informatici e saranno utilizzati per l'invio di questa e di altre pubblicazioni e di materiale informativo e promozionale. Le modalità di trattamento saranno conformi a quanto previsto dall'art. 11 del D.Lgs 196/03. I dati potranno essere comunicati a soggetti con i quali PAGEPress intrattiene rapporti contrattuali necessari per l'invio delle copie della rivista. Il titolare del trattamento dei dati è PAGEPress Srl, via A. Cavagna Sangiuliani 5 - 27100 Pavia, al quale il lettore si potrà rivolgere per chiedere l'aggiornamento, l'integrazione, la cancellazione e ogni altra operazione di cui all'art. 7 del D.Lgs 196/03.

<https://www.italjmed.org/index.php/ijm/quad>

Pubblicato: novembre 2019.

Non-commercial use only