

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

Numero 2 • Volume 3 • Dicembre 2011

Orientamenti per le moderne dinamiche clinico-assistenziali



Periodico esentasse - POSTALMARKET SPA - Spediziona in Abbonamento Postale - D.L. 353/2003  
conv. in L. 27/02/2004 n. 46 art. 1, comma 1, DCS PISA

*Rivista fondata da Giuseppe Fatati e Giuseppe Pipicelli*

PACINI  
EDITORE  
MEDICINA

**ADI**



Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica

### Direttore Scientifico

Giuseppe Picicelli

### Direttore Responsabile

Eugenio Del Toma

### Direttore Editoriale

Maria Antonia Fusco

### Comitato di Redazione

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

### Presidente Fondazione ADI

Giuseppe Fatati

### Consiglio di amministrazione

#### Segretario

Maria Luisa Amerio

#### Tesoriere

Letizia Ferrara

#### Consiglieri

Enrico Bertoli

Anna Rita Sabbatini

### Presidente ADI

Lucchin Lucio

### Segretario Generale

Caretto Antonio

### Vicesegretario

Vincenzi Massimo

### Tesoriere

Maria Rita Spreghini

### Consiglieri

Bianco Rosita, Caregaro Negrin Lorenza, Di Sapio Mario,

Sileo Fulvio, Oteri Lina

### Presidenti Regionali ADI

Bagnato Carmela, Basilicata

Bertoli Enrico, Marche

Cecchi Nicola, Campania

D'Andrea Federico, Piemonte - Valle d'Aosta

Gennaro Marco, Liguria

Giaretta Renato, Veneto

Lucas Claudio, Friuli Venezia Giulia

Macca Claudio, Lombardia - Svizzera

Monacelli Guido, Umbria

Paolini Barbara, Toscana

Pedrolli Carlo, Trentino Alto Adige

Pesce Sabino, Puglia

Pintus Stefano, Sardegna

Pupillo Mario, Abruzzo

Tagliaferri Marco, Molise

Tramontano Luciano, Calabria

Tubili Claudio, Lazio

Vinci Giuseppe, Sicilia

Zoni Luisa, Emilia Romagna

### EDITORIALE

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

### ARTICOLI DI AGGIORNAMENTO

#### Allergie e intolleranze alimentari nell'adulto

M.A. Fusco ..... 30

#### Le vitamine

R. Mattei ..... 38

#### Le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI): ruolo dell'alimentazione nel modulare l'infiammazione

P. Pallini, M.L. Lazzaretto ..... 45

### FONDAZIONE ADI: POSITION PAPER

#### Position paper: il trattamento dietetico nutrizionale nell'insufficienza renale cronica

G. Quintaliani, M.L. Amerio, V. Bellizzi, E. Bertoli, G. Brunori, B. Cianciaruso,  
A. Cupisti, A.M.V. Picicelli, A.R. Sabbatini, G. Fatati ..... 51

### APPROFONDIMENTI E NOTIZIE

#### Integrazione metabolica nelle malattie croniche: necessità clinica tra mito e realtà

E. Pasini ..... 61

La sensibilità al glutine: primo algoritmo per la diagnosi differenziale ..... 66

### SEZIONE DI AUTOVALUTAZIONE

Risposte ai precedenti questionari, n. 1, vol. 3, 2011 ..... 69



Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica

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

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

#### Edizione

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

Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300

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

#### Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Ospedaletto (Pisa)

#### Marketing Dpt Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli • Medical Project - Marketing Director

Tel. 050 3130255 • atognelli@pacinieditore.it

Fabio Poponcini • Sales Manager

Tel. 050 3130218 • fpoponcini@pacinieditore.it

Manuela Mori • Customer Relationship Manager

Tel. 050 3130217 • mmori@pacinieditore.it

#### Ufficio Editoriale

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

**PACINI  
EDITORE  
MEDICINA**

## NORME REDAZIONALI

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

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

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

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

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

### Norme generali

#### Testo

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

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

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

#### Tabella

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

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

#### Bibliografia

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

Esempi di corretta citazione bibliografica per:

#### Articoli e riviste:

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

#### Libri:

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

Capitoli di libri o atti di Congressi:

Krmpotic-Nemanic J, Kostovis I, Rudan P. *Aging changes of the form and infrastructure of the external nose and its importance in rhinoplasty*.

In: Conly J, Dickinson JT, editors. *Plastic and Reconstructive Surgery of the Face and Neck*. New York: Grune and Stratton 1972, p. 84-102.

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

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

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

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

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

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

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

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

### Abbonamenti

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

Italia € 20,00; estero € 25,00.

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

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

Finito di stampare nel mese di Ottobre 2011 presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.

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

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

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

Il presente numero della rivista spazia su argomenti che speriamo possano, come sempre, interessare il medico di medicina generale nella sua pratica quotidiana.

Innanzitutto va segnalata la proposta di una Position Paper della Fondazione ADI, redatta in collaborazione con esperti nefrologi, che affronta il tema dell'importanza dell'alimentazione ipoproteica nel paziente nefropatico sia dal punto di vista terapeutico che da quello preventivo, in quanto è scientificamente dimostrato che una corretta e precoce alimentazione ipoproteica ritarda significativamente la necessità di dialisi. Il tema è di pressante attualità in quanto, alla luce della crisi economica che coinvolge anche la sanità, alcune Regioni hanno ridotto, se non addirittura abolito, la concessione gratuita degli alimenti ipoproteici. Se tali decisioni dovessero perdurare, i ceti più disagiati si vedrebbero costretti più precocemente alla dialisi stante la loro incapacità a poter provvedere autonomamente all'acquisto di tali prodotti. Il fine immediato del provvedimento è il risparmio che però è solo temporaneo e successivamente si trasforma in un aggravio di spese per gli Enti Pubblici in quanto il costo del trattamento dialitico è molto superiore a quello degli alimenti ipoproteici, senza dimenticare il costo sociale per l'individuo, per la famiglia e per la società di appartenenza.

Altro argomento di crescente attualità è quello delle allergie e delle intolleranze alimentari nell'adulto, patologia sempre più diffusa anche a seguito della globalizzazione e che apre uno scenario totalmente nuovo in quanto l'*European Academy of Allergology and Clinical Immunology* definisce allergie o intolleranze alimentari tutte le reazioni avverse a un alimento, di natura non tossica. L'allungamento della vita media ha portato all'aumento delle malattie croniche e a un diverso approccio da parte del medico rispetto alle malattie acute. In queste ultime l'attenzione è centrata sulla malattia mentre in quelle croniche sul paziente che diventa compartecipe della gestione della malattia stessa e non la subisce passivamente. È evidente la necessità di un'integrazione nutrizionale in soggetti molto spesso anziani, a volte, malnutriti. In Italia il mercato degli integratori sembra essere in costante sviluppo. Oggi a questi supplementi ricorre un italiano su tre, e se il 45% lo fa occasionalmente, il 18% li consuma regolarmente durante l'anno (indagine AC-Nielsen per FederSalus 2008). L'utilizzo di una gamma assai ampia di tali prodotti pone però il problema della loro validità scientifica e della loro utilità. In questo numero della rivista viene affrontato questo tema che è di grande utilità nella pratica clinica quotidiana.

Si correla bene al precedente articolo quello relativo alle vitamine nel quale si affronta mito e realtà di un componente fondamentale per la nostra nutrizione e come le vitamine siano presenti negli alimenti che giornalmente assumiamo e che sono componenti base della dieta mediterranea.

Il ricorso ai prodotti farmaceutici contenenti vitamine dovrebbe essere limitato a quelle situazioni che necessitano di un'integrazione superiore al quantitativo assunto con gli alimenti o in specifiche situazioni di carenze. Infine l'ultimo argomento riguarda le malattie infiammatorie croniche intestinali e il ruolo dell'alimentazione nel modulare l'infiammazione. Anche in questo caso la nutrizione intesa come complemento di terapia. Viene affrontata la problematica in tutte le sue principali angolature, quali le interazioni tra alimenti e la barriera intestinale e il ruolo della malnutrizione. Come per i precedenti numeri, la rivista cerca di dare quei suggerimenti e quei consigli che possano essere un valido stimolo e supporto nella pratica medica quotidiana. Buona Lettura!

*Giuseppe Fatati*  
Presidente Fondazione ADI

*Giuseppe Pipicelli*  
Direttore Scientifico

## Allergie e intolleranze alimentari nell'adulto

**Maria Antonia Fusco**

Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini,  
Roma

### PAROLE CHIAVE

Allergia alimentare, intolleranza alimentare, allergie crociate, test diagnostici allergie, cross reattività

### Introduzione

Secondo la più recente (2001) classificazione dell'EAACI (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*) tutte le reazioni avverse a un alimento, di natura non tossica, dovrebbero essere considerate delle reazioni di ipersensibilità<sup>1</sup>.

Qualora si riesca a dimostrare una patogenesi immunologica della reazione si può correttamente parlare di allergia alimentare.

A seconda del meccanismo patogenetico coinvolto si possono distinguere un'allergia alimentare IgE-mediata e una allergia alimentare non IgE-mediata. La prima, che avviene in soggetti geneticamente predisposti all'atopia, è dovuta a formazione di anticorpi specifici della classe IgE, detti anche reagine, nei confronti di un allergene alimentare. Le reazioni non IgE-mediate possono essere determinate da altri anticorpi specifici, quelli della classe IgG che posseggono un'attività simil-reaginic, ma che sono dotati di un potere sensibilizzante di breve durata. Da un punto di vista clinico le allergie non IgE mediate non si manifestano immediatamente dopo l'assunzione di un cibo: i sintomi compaiono fino a 72 ore dopo e possono essere di vario tipo, coinvolgendo qualsiasi organo e apparato. Le allergie agli alimenti o ai componenti alimentari sono spesso ereditarie e vengono in genere diagnosticate nei primi anni di vita. Se non è possibile dimostrare un coinvolgimento del sistema immunitario occorre utilizzare l'espressione "reazione da ipersensibilità non allergica".

Questo gruppo di reazioni agli alimenti comprende attualmente quelle che in passato venivano chiamate *intolleranze alimentari*.

L'erronea attribuzione di numerosi sintomi ad allergie alimentari rappresenta a tutt'oggi un problema. Benché circa una persona su tre ritenga di essere "allergica" a certi alimenti, l'allergia alimentare ha un'incidenza effettiva intorno al 2% della popolazione adulta<sup>2</sup>. Nei bambini, il dato sale al 3-7%, anche se, nella maggior parte dei casi, l'allergia viene superata con l'età scolare. Tali percentuali, negli ultimi decenni, sono nettamente aumentate con una tendenza che non accenna affatto a invertirsi. Tuttavia studi di popolazione su bambini e adolescenti hanno dimostrato che solo il 10% di coloro che credono di essere allergici sono effettivamente tali. Circa il 20% degli adulti riferisce allergie alimentari ma solo una piccola parte di queste sono vere allergie immunologicamente mediate<sup>3</sup>. Le reazioni avverse da cibo sono quin-

**CORRISPONDENZA**

toninfusco@virgilio.it

di sopravvalutate da un lato, ma dall'altro allergie alimentari, potenzialmente pericolose, spesso non sono diagnosticate o lo sono tardivamente.

## Prevalenza delle allergie e alimenti maggiormente responsabili

Una recente revisione fatta da Sampson<sup>4</sup> riporta, nella popolazione degli Stati Uniti d'America, la seguente prevalenza di allergia alimentare nella varie fasce di età per i vari alimenti: latte vaccino: 2,5% nei bambini e 0,3% negli adulti; uovo: 1,3% nei bambini e 0,2% negli adulti; arachidi: 0,8% nei bambini e 0,6% negli adulti; noce e nocciola: 0,2% nei bambini e 0,5% negli adulti; pesce: 0,1% nei bambini e 0,4% negli adulti; molluschi: 0,1% nei bambini e 2% negli adulti, con una prevalenza cumulativa del 6% nei bambini e 3,7% negli adulti.

Con minore prevalenza dell'allergia alle arachidi, legata a differenze genetiche e anche al ridotto consumo, in Italia la prevalenza di allergeni alimentari risulta simile. La percentuale degli adulti è tuttavia un po' più bassa aggirandosi intorno al 2,5%. Anche se raramente citate esistono anche numerose allergie alimentari negli anziani: carenze in micronutrienti specialmente zinco e ferro e vitamina D possono contribuire allo sviluppo di tali allergie. Un altro fattore facilitante potrebbe essere la ridotta capacità digestiva dovuta a gastrite atrofica o medicazioni antiulcera; in tale situazione alcune proteine indigerite potrebbero divenire allergizzanti come dimostrato nell'animale da esperimento. Alcuni report hanno evidenziato una chiara sottostima delle allergie dell'anziano<sup>5</sup>.

Emerge, comunque, da questi dati, come siano relativamente pochi i cibi in causa nell'allergia alimentare e come latte, uova e pesce rappresentino l'80% di tutte le cause di allergia. Nell'adulto, l'allergia al latte vaccino è rarissima<sup>6,7</sup>, e si riscontra, di solito, nei soggetti che per lavoro sono quotidianamente a contatto con grandi quantità di allergene (addetti alla mungitura, operai di industrie casearie, ecc.). L'allergia all'albumine d'uovo<sup>8</sup> tende anch'essa a diminuire con l'età e diventa rarissima nell'adulto. Circa i prodotti ittici il pesce più allergizzante è il merluzzo, ma la metà dei soggetti allergici al pesce lo è a qualsiasi pesce mentre l'altra metà solo ad alcuni. I pesci maggiormente incriminati, oltre al merluzzo, forse perché i più comuni sulle nostre mense, sono il nasello, la sogliola, il rombo, il dentice, il pesce persico, il tonno, le aringhe e le anguille<sup>9</sup>. I pesci di acqua dolce, generalmente, sono meno allergizzanti, quindi spesso ben tollerati. La particolarità dell'allergia alle proteine del pesce è quella di manifestarsi anche con minime quantità: sono segnalati casi di reazioni allergiche gravi solo per

aver leccato la striscia di colla di una busta, contenente, appunto, colla di pesce.

Vi sono per il pesce reazioni cosiddette pseudoallergiche in quanto molti contengono sostanze che, se ingerite, provocano liberazione di istamina, oppure contengono essi stessi istamina, come il tonno in scatola o il pesce essiccato: l'istamina provoca gli stessi sintomi di una reazione allergica, essendo essa stessa prodotta e liberata dai mastociti durante la reazione allergica. Si tratta quindi in questo caso di una intolleranza<sup>10</sup>.

Da tenere infine in considerazione il fatto che spesso si può assistere a una certa *cross-reattività*<sup>11</sup>; vale a dire che molti alimenti hanno allergeni in comune oppure che la sensibilizzazione ad alcuni frutti e vegetali è associata alla sensibilizzazione ad altri alimenti appartenenti o alla stessa famiglia botanica o a famiglie differenti. E questo deve essere tenuto in considerazione quando, in seguito all'eliminazione dell'alimento incriminato, il paziente continui ad accusare sintomatologia allergica. Ad esempio per chi è allergico alle arachidi c'è un certo rischio di reazioni allergiche anche ad altri legumi, come fagioli, piselli, lenticchie, carrube, senna e persino liquirizia. Questo fenomeno viene chiamato "cluster" di ipersensibilità e riguarda diversi alimenti (Tab. I).

Comunque anche se tutti gli alimenti possono essere responsabili di allergia, il 90% dei casi di allergia è dovuto nell'adulto a: arachidi, noce, pesce, crostacei e nel bambino a uovo, latte, arachide, soia, grano, pesce.

## Sintomatologia delle allergie

I sintomi della allergia sono i più vari potendo colpire quasi tutti gli organi e apparati, in maniera sfumata ma anche estremamente grave come si verifica ad esempio nell'edema della glottide e nelle reazioni anafilattiche gravi. Ciò rende spesso difficile l'interpretazione del quadro clinico e alcune patologie croniche ricorrenti come l'emicrania o il colon irritabile

**Tabella I.** Cross reattività tra diversi alimenti.

• Nocciola, noce, noce brasiliana, mandorle tra di loro e in combinazione con noci, e frutti con nocciolo
• Frutti con nocciolo tra loro e in combinazione con pera e mela
• Mela e pera
• Kiwi e avocado
• Patata e carota
• Prezzemolo e sedano
• Pomodoro e arachide (fam. differenti)

debbono far pensare in certi casi anche a fenomeni di allergia. Peraltro alcuni quadri sono abbastanza tipici e patognomonici per la patologia allergica (Tab. II). Ricordiamo anche la possibilità di una anafilassi indotta da esercizio fisico e correlata al cibo che deriva dall'associazione tra assunzione di un certo alimento e sforzo fisico. Gli episodi sono dovuti ad attività fisica svolta entro 2 ore dall'assunzione di alimenti. Tali episodi non sono prevedibili e possono essere provocati da differenti livelli di sforzo fisico, che segue l'ingestione di un alimento a cui il paziente risulta poi allergico. I sintomi possono essere prurito, orticaria, angioedema, broncoostruzione e ipotensione isolati o associati.

## Diagnosi di allergia alimentare

La diagnosi viene effettuata dal medico specialista, dopo un'accurata anamnesi; gli strumenti diagnostici utilizzati sono test cutanei, test di laboratorio su siero, diete di eliminazione e diete di provocazione.

### Test cutanei

Sono semplici, di basso costo, testano più allergeni contemporaneamente e forniscono risposte rapide e sufficientemente affidabili. Si dividono in:

- *Skin Prick Test*: si utilizzano estratti di fluidi commerciali dei vari alimenti pungendo la cute in corrispondenza di una goccia di esso. La lettura avviene dopo venti minuti (leggero gonfiore e arrossamento = risultato positivo);
- *Prick by prick*: ha gli stessi principi del precedente ma si utilizzano gli alimenti freschi. La lettura sempre dopo venti minuti. Consente di testare anche alimenti dei quali non esiste estratto fluido.

**Tabella II.** Cross reattività tra pollini e alimenti.

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pollini di graminacee con frumento, anguria, melone, limone, arancia, prugna, pesca, albicocca, ciliegia, kiwi, mandorla, pomodoro, arachide</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pollini di parietaria con gelso, basilico, pisello, melone, ciliegia, pistacchio</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pollini di betulacee con mela, pera, fragola, lampone, prugna, pesca, albicocca, ciliegia, mandorla, sedano, finocchio, carota, prezzemolo, kiwi, arachide, noce, nocciola</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pollini di composite con miele di girasole o di tarassaco, camomilla, olio e semi di girasole, margarina, dragoncello, lattuga, cicoria, sedano, finocchio, carota, prezzemolo, anguria, melone, mela, castagna, pistacchio, banana, arachide, noce, nocciola</li> </ul>

### Test sierologici

- *Dosaggio delle IgE totali*: questo esame consente di dosare tutti i tipi di IgE presenti nel sangue del paziente, ovvero la loro concentrazione totale, permette di diagnosticare una situazione allergica ma non fornisce la causa.
- *Dosaggio delle IgE specifiche*: esame eseguito per confermare o integrare test cutanei positivi e permettere di evidenziare sia qualitativamente che quantitativamente anticorpi di tipo IgE indotti da un certo alimento e presenti nel sangue. Questo test è indice predittivo circa la possibile ricomparsa di reazioni avverse al momento della riassunzione dell'alimento. Il limite di questo test è di dare dei risultati falsamente positivi a causa dei meccanismi di cross-reattività, il costo di questo esame è elevato e la risposta non immediata.

Quando la storia clinica del paziente e i risultati dei test cutanei e di laboratorio sono discordanti tra loro si procede a fare altre prove diagnostiche quali la dieta di eliminazione e il test di esposizione orale.

### Dieta di eliminazione-scatenamento

Utilizzate in soggetti con sintomatologia cronica e con un quadro di allergopatia alimentare nei quali l'alimento responsabile non è individuabile possono essere:

- *dieta di eliminazione mirata*: consiste nell'esclusione, per due settimane, dell'alimento o del gruppo di alimenti sospettati. L'assenza o la riduzione dei sintomi rappresenta una prova indiretta sulla natura alimentare della patologia. Successivamente gli alimenti sospetti vengono reintrodotti, uno alla volta, in quantità definite e a intervalli regolari. L'eventuale comparsa del sintomo consente di riconoscere l'alimento responsabile;
- *dieta di eliminazione ipoallergenica o estensiva*: in questa è ammesso per circa una settimana solo il consumo degli alimenti meno frequentemente responsabili di episodi allergici. Se i sintomi migliorano, la dieta si prolunga per altri sette giorni, poi gli alimenti esclusi iniziano a essere reintrodotti. Questo tipo di test consente di valutare la tolleranza del soggetto a singolo alimento.

### Test di esposizione orale

Il paziente assume per bocca l'alimento sospettato e la presenza o meno di una qualche reazione organica conferma o smentisce l'ipotesi di allergia alimentare. Peraltro in caso di positività si possono avere reazioni molto gravi.

### Test di stimolazione orale controllato in doppio cieco contro placebo (double blind placebo controlled food challenge, DBPCFC)

Consiste nella somministrazione alternata dell'estratto liofilizzato del cibo sospettato di provocare la sintomatologia allergica, o di un placebo, senza che né il medico né il paziente conoscano la sequenza della somministrazione. L'uso del placebo consente di selezionare i sintomi e di documentarli in modo oggettivo.

Contrariamente a quanto credono i pazienti, i test in vivo e in vitro hanno un valore predittivo positivo (cioè la probabilità che il test risulti positivo in un soggetto che ha la malattia) abbastanza limitato, e questo soprattutto in rapporto al livello di cut-off che viene scelto per il test. Inoltre sensibilità, specificità e valore predittivo del dosaggio delle IgE variano in funzione dell'allergene considerato, del tipo di manifestazione clinica e dell'età del soggetto, specie per quanto riguarda l'allergia alimentare.

Le novità nella diagnosi di allergia alimentare sono legate alle nuove conoscenze di biologia molecolare, che hanno permesso di mappare gli epitopi (porzioni di antigene che entra in contatto con il sito di legame specifico di un anticorpo IgE o con il recettore per l'antigene delle cellule T; gli epitopi sono formati da pochi aminoacidi (da 8 a 15) e si distinguono in maggiori o dominanti e minori) di molti degli allergeni principali di svariati alimenti e la sede in cui le IgE specifiche dei pazienti si legano a queste proteine.

Moderne tecniche di microarray<sup>12</sup> (il microarray o biochips è un sistema miniaturizzato di analisi che si basa sulla utilizzazione di supporti di vario genere, i più comuni sono in vetro, su cui sono allineate microscopiche aree costituite da un numero anche notevole di molecole di cattura, disposte secondo specifici criteri, che rendono possibile, per mezzo di indicatori fluorescenti o di altro genere, determinare in parallelo, e nello stesso tempo, anche migliaia di eventi biologici) derivate da quelle per la sequenziazione del DNA, consentono di ottenere con pochissimi microlitri di siero il profilo delle IgE specifiche del paziente verso un elevatissimo numero di antigeni (sia molecole purificate, ottenute con tecnica di ingegneria molecolare, sia epitopi).

## Intolleranze alimentari o “reazioni da ipersensibilità non allergiche”

Le intolleranze alimentare come detto coinvolgono il metabolismo ma non il sistema immunitario. Possono essere di tipo enzimatico (per es., intolleranza al lattosio), farmacologico (per es., le reazioni alle ami-

ne vasoattive o agli additivi contenuti in alcuni cibi) e indefinite. I sintomi più frequenti includono sindrome del colon irritabile, emicrania, senso di stanchezza, orticaria. Qualche volta può comparire asma e, in alcuni pazienti, reazioni di tipo anafilattico. Le reazioni sono dose dipendenti e talora possono ritardare di ore o giorni rendendo difficile l'identificazione eziologica. In causa quindi assunzione di alimenti che, con meccanismo ignoto, inducono liberazione di istamina nell'organismo e possono provocare orticaria: fra questi soprattutto cioccolato, fragole, ananas, frutti esotici, crostacei, albume d'uovo, formaggi fermentati, cavoli, pomodori, spinaci, spezie; ingestione di alimenti contenenti, per loro natura, elevate quantità di istamina (Tab. III) come sarde, tonno, aringhe, sgombri, salmone, crostacei, alcuni formaggi ecc. oppure per la presenza di additivi. Tra questi si segnala la tartrazina, i solfiti, i benzoati, i salicilati, il glutammato sodico, i sorbati, i nitriti e i nitrati (Tab. IV). Si tratta comunque di casi in cui l'eliminazione dell'alimento incriminato non è tassativa: a meno che la sua ingestione non provochi reazioni molto gravi, basterà limitarne il consumo. I deficit enzimatici si basano sull'assenza di alcuni enzimi fin dal periodo neonatale che impedisce di assimilare e/o metabolizzare determinati alimenti o sostanze (intolleranza al latte per mancanza di lattasi, intolleranza a certa frutta per mancanza di fruttosio-1-fosfato aldolasi, intolleranza al glutine, ecc.).

## Diagnosi di intolleranza alimentare

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

**Tabella III. Sintomi clinici di allergia.**

• Sindrome orale allergica (OAS)
• Rinocongiuntivite e broncospasmo – asma br*
• Otite media sierosa secretiva
• Orticaria e angioedema (SOA)
• DA-eczema
• Orticaria acuta da contatto e angioedema
• Anafilassi sistemica
• Anafilassi alimentare da sforzo
• Vomito-diarrea-addominalgie
• Reazioni gastrointestinali (specialmente nel bambino)

\* I sintomi respiratori causati da allergie alimentari sono in genere di maggiore gravità e intensità ma raramente si presentano isolati.

**Tabella IV.** Le intolleranze farmacologiche.

Molecole	Cibi in cui è presente	Sintomi dell'intolleranza
Amine vasoattive		
Istamina	Pesci della famiglia degli scombridi, altri pesci di mare non ben refrigerati, alcuni formaggi, vini rossi, estratto di lievito di birra	Nausea, vomito, diarrea, crampi intestinali, vampate di calore, sensazione di bruciore e formicolio in bocca, orticaria, abbassamento della pressione, mal di testa, palpitazioni cardiache
Tiramina	Formaggi Camembert e Cheddar, estratto di lievito di birra, vini rossi, aringhe marinate, salse derivate dalla soia	Mal di testa, aumento della pressione, palpitazione, vampate di calore, sudorazione, nausea, vomito
Feniletilnamina	Vino rosso, cioccolato	
Altre sostanze		
Caffeina	Caffè e bevande commerciali	Ansia, attacchi di panico
Capsicina	Peperoncino	Eritemi, bruciore della pelle
Miristicina	Noce moscata	Calore e rossore della pelle, nausea, vomito, secchezza della bocca, palpitazioni, allucinazioni
Alcol etilico	Bevande alcoliche	Calore e rossore della pelle, nausea, vomito, tachicardia, abbassamento della pressione, sonnolenza, coma

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. Per le intolleranze su base enzimatica invece esistono specifici test e analisi (Breath test, anticorpi antigliadina, ecc.).

Purtroppo oggi si incolpano gli alimenti per multiformi disturbi che non sono a essi legati. Questa situazione porta da un lato a un forte interessamento dei mass-media nei confronti dell'allergia/intolleranza alimentare, dall'altro alla nascita di numerosi test diagnostici fantasiosi e privi di una seria base scientifica (i cosiddetti test per le intolleranze alimentari) che in questo campo stanno purtroppo ottenendo un successo presso il pubblico molto maggiore di quelli della cosiddetta "medicina ufficiale".

Essi sono privi di attendibilità scientifica e non hanno dimostrato efficacia clinica. Purtroppo non è sempre facile ratificare una chiara diagnosi di allergia alimentare, neppure con la medicina ufficiale.

Dalla valutazione della letteratura appare comunque chiaro che i test kinesiologici, il test citotossico, il test di neutralizzazione, il vega test e altri test elettrodermici, la biorisonanza, il pulse test e l'analisi del capello, in studi clinici controllati non hanno mostrato alcuna evidenza scientifica e nessuna affidabilità diagnostica<sup>13-17</sup>.

Eppure essi vengono molto richiesti e praticati in

quanto si tratta di metodiche poco o nulla invasive che offrono una diagnosi immediata e "certa" proponendo altresì regimi dietetici che dovrebbero indurre remissione dei sintomi allergici in tempi brevi. Si tratta spesso di regimi molto restrittivi e carenti da un punto di vista nutrizionale, che oltre a indurre possibili stati di deficit nutrizionali, possono in molti casi ritardare la corretta diagnosi e cura della patologia allergica in atto.

## Terapia

Il trattamento delle allergie e intolleranze alimentari consiste essenzialmente nell'escludere dalla dieta i cibi in causa. Ciò presuppone la conoscenza della composizione degli alimenti, necessaria per individuare le sostanze non tollerate soprattutto se contenute nei cibi in forma inapparente come gli additivi, oppure capaci di dare reattività crociate come è tipico di diversi allergeni. Se la sintomatologia evocata da un allergene ingerito è a esordio tardivo o è cronica, cioè continuativa da almeno 6 settimane, spesso il paziente non appare in grado di individuare gli alimenti responsabili in base all'anamnesi. Allora il paziente può essere sottoposto per un periodo di 2-5 settimane a una dieta base restrittiva e ipoallergenica che ha lo scopo di far regredire i sintomi con l'eliminazione contemporanea di quasi tutti gli alimenti potenzialmente più allergizzanti. Una volta risolta la sintomatologia con la dieta base, si prosegue con una dieta di provocatione, come descritta sopra.

**Tabella V.** Le intolleranze dovute ai principali additivi.

<b>Additivo</b>	<b>Cibi in cui è presente</b>	<b>Sintomi della reazione</b>
<b>Antiossidanti</b>		
Solfiti, butilidrossianisolo, butilidrossitoluene	Molte bevande (vino, birra, succhi di frutta), formaggi, frutta secca, salse, crostacei	Asma, rinosinusite vasomotoria, prurito, orticaria, angioedema
<b>Conservanti</b>		
Sorbati, benzoati, p-idrossibenzoati	Molte bevande, formaggi, marmellate, salse, pesce in scatola, prodotti da forno preconfezionati	Asma
Nitrito e nitrato di sodio	Carni salate, stagionate, essiccate, in scatola	Mal di testa, vasodilatazione al viso
<b>Esaltatori di sapidità</b>		
Glutammato di sodio	Carni in scatola, alimenti preconfezionati, dadi per brodo, piatti tipici della cucina orientale	Sindrome del ristorante cinese (mal di testa, senso di costrizione al torace, nausea, sudorazione, bruciore alla parte posteriore del collo)
<b>Dolcificanti</b>		
Aspartame		Mal di testa, orticaria
Sorbitolo	Caramelle, gomme da masticare	Dolore addominale, flatulenza, diarrea
Addensanti	Dolci, caramelle, gelati, creme, budini, formaggi molli, condimenti commerciali	Eczemi, asma, rinite, orticaria

I principali problemi legati alla terapia dietetica delle allergie alimentari sono:

- 1) la necessità di una particolare attenzione e vigilanza nei casi in cui vi sia una spiccata sensibilità a piccolissime quantità di alimento essendovi soggetti in cui il semplice contatto o l'inalazione dell'alimento in causa può scatenare la reazione anafilattica;
- 2) le possibili differenze a seconda che l'alimento sia ingerito cotto o crudo o se venga sottoposto a manipolazioni industriali in grado di modificarne la reattività;
- 4) la difficoltà a seguire una dieta, soprattutto se l'alimento incriminato sia largamente consumato nella famiglia del paziente;
- 5) la difficoltà di evitare gli allergeni nel caso si mangi spesso in locali pubblici o comunque fuori casa.

La terapia dietetica è ovviamente più facile nei bambini piccoli ma si complica certamente con il proseguire dell'età, fortunatamente la maggior parte dei piccoli diventa gradualmente tollerante alla principali allergie (latte, uovo, grano, soia) (a 3 anni l'85% ha risolto l'allergia al latte vaccino)<sup>18</sup>, mentre le allergie ad arachidi, noci, pesci e crostacei spesso perdurano fino all'età adulta<sup>19 20</sup>; inoltre sempre più negli adulti compaiono intolleranze alimentari da additivi o allergia ad alimenti esotici e importati<sup>21</sup>. Bisogna quindi cercare di escludere dalla propria dieta l'alimento o gli alimenti responsabili una volta individuati con l'aiu-

to dell'allergologo mentre il dietologo può aiutare a formulare una dieta che supplisca eventuali carenze. È necessario inoltre abituarsi a leggere attentamente gli ingredienti di tutti i cibi confezionati e usare particolare cautela nel consumare "piatti pronti" di cui non si conosce esattamente il contenuto. Attenzione alle "allergie crociate": pazienti allergici al polline presentano a volte allergie nei confronti di particolari alimenti (Tabb. IV, V). Il medico di famiglia può aiutare a determinare la probabilità che i sintomi del paziente possano essere il risultato di una allergia alimentare e se procedere a ulteriori test. Egli può nuovamente indirizzare la valutazione dei sintomi qualora essi vengano erroneamente attribuiti ad allergie. Può anche fornire informazioni sulle tecniche di prevenzione alimentare e può indirizzare le strategie volte a evitare le reazioni anafilattiche. Il medico di base è sostanzialmente coinvolto quindi nell'esame e nel trattamento del paziente allergico.

## Conclusioni

Gli studi epidemiologici sono generalmente incentrati sull'aumento delle patologie allergiche nei bambini, molto meno negli adulti e praticamente quasi mai negli anziani. Ciò dà l'impressione che esse non siano presenti nella popolazione più anziana mentre le modificazioni correlate all'età inducono importantissimi cambiamenti nel sistema immunitario sia innato che

adattativo, fenomeno noto come immunosenescenza<sup>22</sup>. Certamente trattare le allergie nel paziente adulto e ancor più nell'anziano è spesso difficile per una serie di motivi psicologici, culturali e sociali. Una diagnostica allergologica ben orientata sulla base delle linee guida può impedire che i pazienti sopravvalutino o sottovalutino le allergie alimentari. Essa è certamente un metodo sicuro nelle mani però di medici esperti che controllino adeguatamente la storia clinica, i test cutanei e le specifiche combinazioni di IgE.

### Bibliografia

- 1 Johansson SGO, Hourihane JO, Bousquet J, et al. *A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from EAAC nomenclature task force.* Allergy 2001;56:813-24.
- 2 Altman DR, Chiaromonte LT. *Public perception of food allergy.* Allergy Clin Immunol 1996;97:1247-51.
- 3 Woods RK, Stoney RM, Raven J, et al. *Reported adverse food reactions overestimate true food allergy in the community.* Eur J Clin Nutr 2002;56:31-6.
- 4 Sampson HA. *Update on food allergy.* J Allergy Clin Immunol 2004;113:805-19.
- 5 Ventura MT, D'Amato A, Giannini M, et al. *Incidence of allergic diseases in an elderly population.* Immunopharmacol Immunotoxicol 2010;32:165-70.
- 6 Sicherer SH, Sampson HA. *9. Food allergy.* J Allergy Clin Immunol 2006;117(Suppl Mini-Primer):S470-5.
- 7 Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, et al. *The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy.* J Allergy Clin Immunol 2007;120:1172-7.
- 8 Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, et al. *The natural history of egg allergy.* J Allergy Clin Immunol 2007;120:1413-7.
- 9 Pascual C, Martín Esteban M, Crespo JF. *Fish allergy: evaluation of the importance of cross-reactivity.* J Pediatr 1992;121(5 Pt 2):S29-34.
- 10 Van Do T, Elsayed S, Florvaag E, et al. *Allergy to fish parvalbumins: studies on the cross-reactivity of allergens from 9 commonly consumed fish.* J Allergy Clin Immunol 2005;116:1314-20.
- 11 García BE, Lizaso MT. *Cross-reactivity syndromes in food allergy.* J Invest Allergol Clin Immunol 2011;21:162-70.
- 12 Jahn-Schmid B, Harwanegg C, Hiller R, et al. *Allergen microarray: comparison of microarray using recombinant allergens with conventional diagnostic methods to detect allergen-specific serum immunoglobulin E.* Clin Exp Allergy 2003;33:1443-9.
- 13 Schmitt WH, Leisman G. *Correlation of applied kinesiology muscle testing findings with serum immunoglobulin levels for food allergies.* Inter J Neurosci 1998;96:237-44.
- 14 American Academy of Allergy: *Position Statement-controversial techniques.* J Allergy Clin Immunol 1981;67:333-8.
- 15 Bronsky EA, Burkley DP, Ellis EF. *Evaluation of the provocative skin test technique.* J Allergy 1971;47:104.
- 16 Lewith GT, Lrnyon JN, Broomfield J, et al. *Is electrodermal testings as affective as prick-test for diagnosing allergies? A double-blind randomized block design study.* BMJ 2001;322:131-4.
- 17 Barrett S. *Commercial hair analysis. Science or scam?.* JAMA 1985;254:1041-5.
- 18 Tardi M, Ruotolo S, Guarino G, et al. *Allergia alimentare in età pediatrica in Italia: prevalenza, caratteristiche cliniche e comuni approcci diagnostici.* Comunicazione presentata al 10° Congresso Nazionale della SIAIP, Salsomaggiore 3-5 aprile 2008.
- 19 Fleischer DM, Conover-Walker MK, Christie L, et al. *The natural progression of peanut allergy: resolution and the possibility of recurrence.* J Allergy Clin Immunol 2003;112:183-9.
- 20 Fleischer DM, Conover-Walker MK, Matsui EC, et al. *The natural history of tree nut allergy.* J Allergy Clin Immunol 2005;116:1087-93.
- 21 Keil T. *Epidemiology of food allergy: what's new? A critical appraisal of recent population-based studies.* Curr Opin Allergy Clin Immunol 2007;7:259-63.
- 22 Möhrenschrager M, Ring J. *Food allergy: an increasing problem for the elderly.* Gerontology. 2011;57:33-6.

**SEZIONE DI AUTOVALUTAZIONE**

<b>1. Le allergie IgE mediate sono:</b>
a. le sole allergie che inducono produzione di specifici anticorpi
b. allergie che vengono per lo più diagnosticate nei primi anni di vita
c. allergie per le quali non esiste una predisposizione genetica
d. allergie che compaiono solamente nei primi anni di vita
<b>2. Le allergie alimentari sono presenti:</b>
a. quasi unicamente nelle popolazione pediatrica
b. in maniera quasi sovrapponibile nei bambini e negli adulti
c. tendono tutte a scomparire nel tempo
d. sono presenti anche se con diversa incidenza in tutte le fasce di età
<b>3. La cross reattività si verifica:</b>
a. tra alimenti diversi della stessa famiglia
b. tra alimenti appartenenti a diverse famiglie botaniche
c. tra alimenti vegetali e pollini
d. in tutti questi casi
<b>4. La diagnosi di intolleranza alimentare di tipo farmacologico si basa su:</b>
a. il reperto nel sangue di specifiche anomalie a carico dei leucociti
b. è una diagnosi di esclusione ipotizzabile quando non si individui un'allergia alimentare
c. reazioni cutanee all'inoculazione di specifici ingredienti
d. specifici sintomi digestivi e respiratori

## Le vitamine

**Rosalba Mattei**

*Docente Alimentazione e Nutrizione Umana,  
Università di Siena*

**PAROLE CHIAVE**

*Vitamine, essenzialità, biodisponibilità, alimenti,  
dose raccomandata, tossicità, carenza*

Per vitamine si intende un gruppo eterogeneo di composti organici essenziali la cui peculiarità, nella forma biologicamente attiva, è di garantire le normali funzioni metaboliche e i vari processi fisiologici dell'organismo.

La caratteristica che le contraddistingue, oltre all'essenzialità, è la piccola quantità richiesta per lo svolgimento delle proprie funzioni.

All'inizio del XX secolo, l'interesse degli studiosi di nutrizione non era volto alle malattie da carenza come tali ma piuttosto ai componenti di una dieta ritenuta fisiologica, che per essere ben bilanciata doveva contenere una quantità adeguata di proteine, carboidrati, grassi, minerali e acqua.

La scoperta delle vitamine ha avuto inizio con i primi studi condotti da Lunin nel 1881 su animali, in seguito alla osservazione che i ratti alimentati con diete purificate contenenti proteine, carboidrati, grassi e minerali morivano e che la sola aggiunta di latte consentiva la sopravvivenza, giungendo così alla conclusione che il latte, oltre ai nutrienti già noti, doveva contenere piccole quantità di sostanze essenziali per la vita, notizia che a quel tempo non destò l'interesse della comunità scientifica ortodossa<sup>1</sup>.

Si deve comunque a Casimir Funk nel 1911 l'identificazione di alcuni fattori dietetici in grado di preservare gli esseri umani da malattie da carenza quali lo scorbuto, il beri-beri, il rachitismo e la pellagra<sup>2</sup>.

Tali fattori furono da lui denominati vitamine, dalla parola latina vita e dal termine chimico "amina" e anche se non tutte le vitamine contengono azoto, tale termine è tuttora in vigore per questo gruppo di composti.

Per vitamine si intendono quindi sostanze contenute naturalmente nei cibi e la cui mancata o ridotta assunzione per lungo tempo è in grado di procurare una sindrome da carenza che può essere risolta solo con l'assunzione della sostanza deficitaria.

A titolo di esempio si ricordi come, durante le prime traversate oceaniche una insufficiente e prolungata assunzione di vitamina C, dovuta all'utilizzo di cibi secchi, procurava la morte di quasi la totalità dei marinai a causa della scorbuto e che la malattia si arrese alla semplice terapia che comportava l'integrazione di una piccola razione di cibi contenenti questa vitamina.

Lo stesso dicasi per il beri-beri, il rachitismo e la pellagra, quest'ultima dovuta a ridotta disponibilità di niacina derivante non tanto dall'inca-

**CORRISPONDENZA**

*rosalba.mattei@gmail.com*

pacità di essere sintetizzata dall'organismo bensì dal protrarsi di uno stato di malnutrizione.

Tuttavia l'essere una vitamina e come tale essenziale, non è una proprietà del composto ma della specie. Ad esempio la vitamina C è essenziale per l'uomo che non è in grado di sintetizzarla e non lo è per altre specie animali o vegetali che sono invece in grado di autosintetizzarla.

Nel 1913 McCollum dette inizio alla nomenclatura moderna delle vitamine dopo aver identificato negli alimenti due fattori necessari da lui denominati liposolubile A e idrosolubile B.

In seguito si comprese che il fattore B era costituito da diversi composti molti dei quali non risultarono essere vitamine.

Nel 1929 a Gowland Hopkins, ritenuto il padre della biochimica britannica, fu assegnato il premio Nobel per il suo contributo nell'individuazione negli alimenti di alcune sostanze, oltre ai nutrienti già noti, che risultavano fattori essenziali per la vita.

## Vitamina C

La vitamina C o acido ascorbico deve il suo nome alla scorbuta, malattia causata dalla sua carenza.

La forma della vitamina maggiormente contenuta nei tessuti e nei cibi è l'ascorbato che la maggior parte degli animali, a differenza dell'uomo, è in grado di sintetizzare a partire dal D-glucosio.

La sua azione antiossidante verso altri composti è dovuta alla facilità con cui essa si ossida.

La sua stabilità è molto bassa e risulta particolarmente sensibile ai processi ossidativi favoriti dalla luce e dal calore.

La vitamina C è in grado di svolgere una azione protettiva verso i metalli pesanti, ad esempio è in grado di trasformare il cromo nella forma trivalente, non tossica, e se somministrata all'occorrenza può ridurre gli effetti tossici del nichel, del piombo e del vanadio. Inoltre è anche in grado di inibire la formazione di nitrosammine, tramite la quota contenuta negli alimenti e la quota secreta nel succo gastrico.

La sua presenza nell'organismo è indispensabile per favorire l'attività di alcuni enzimi implicati nella sintesi di diversi composti come ad esempio carnitina e collagene.

I peperoni in genere, e soprattutto i peperoncini piccanti, ne sono particolarmente ricchi e così pure il ribes nero, seguiti in ordine decrescente da agrumi, broccoletti di rape, pomodoro, kiwi, verdura e frutta fresca<sup>3</sup>.

Il fabbisogno per l'adulto è di 50-60 mg al giorno<sup>4</sup>.

Nello stato di malnutrizione in fase iniziale, la ridotta disponibilità della vitamina procura la compromissio-

ne di alcune funzioni biochimiche ma non sono ancora presenti segni clinici, bensì sintomi aspecifici quali inappetenza, debolezza, ridotta capacità di concentrazione e diminuito assorbimento del ferro.

Nel soggetto normonutrito sono necessari 3-4 mesi di privazione della vitamina per procurare lo scorbuta, i cui segni più noti sono la rallentata guarigione delle ferite, i dolori articolari e spesso cambiamenti della personalità. In una stadio più avanzato si manifestano fragilità dei vasi a livello delle gengive e della cute fino a giungere a fenomeni emorragici diffusi, sono presenti inoltre ipercheratosi, anemia e intenso dolore osseo imputabili soprattutto all'incapacità di sintesi del tessuto connettivo.

## Biotina – Vitamina H

La biotina è formata da un anello imidazolico condensato con un anello tiofenico, con una catena laterale costituita dall'acido pentanoico.

La sua funzione nei mammiferi, come coenzima, consiste nel catalizzare le reazioni di carbosilazione risultando essenziale nella lipogenesi, nella gluconeogenesi e nel catabolismo degli aminoacidi ramificati.

La biotina è stabile al calore e alle variazioni del pH ma è sensibile alla luce e agli agenti ossidanti; essa è contenuta nel bianco d'uovo crudo legata in maniera specifica all'avidina, glicoproteina resistente alle proteasi pancreatiche, che ne impedisce l'assorbimento.

Con la cottura l'avidina viene denaturata e quindi può essere digerita, consentendo così l'assorbimento della biotina.

Negli alimenti si trova in forma libera o legata a proteine e nell'intestino viene liberata ad opera di una biotinidasi. La biotina viene in parte sintetizzata anche dalla flora batterica intestinale.

Gli alimenti che la contengono in maggior quantità sono: tuorlo d'uovo, fegato, parmigiano, cacao in polvere, bottarga di cefalo muggine, caviale di storione e il lievito<sup>3</sup>.

Il fabbisogno giornaliero prevede un intervallo compreso tra 15 e 100 µg/die<sup>4</sup>.

La deficienza di biotina è molto rara, alcuni dei segni clinici consistono essenzialmente nell'assottigliamento di capelli, sopracciglia e ciglia, dermatite ed enterite. Situazione di carenza è stata anche osservata in pazienti in nutrizione parenterale totale e negli alcolisti.

## Niacina – Vitamina PP

Con il termine niacina si indicano l'acido nicotinico e la sua amide che presentano la forma biologicamente attiva della vitamina. È denominata anche vitamina PP perché in grado di prevenire la pellagra.

La sua importanza biologica è riferibile alla formazione, con il ribosio e l'acido fosforico, dei coenzimi NAD e NADP molto importanti per le reazioni di ossidoriduzione.

La perdita di niacina a seguito della cottura e dell'immagazzinamento dei cibi è bassa ma ne viene persa una quantità elevata nei liquidi di cottura.

Quando l'alimentazione ne è carente la niacina può essere sintetizzata a partire dal triptofano ma la resa di tale via può risultare piuttosto scarsa quando l'aminoacido diventa limitante a seguito di una ridotta assunzione con gli alimenti; inoltre la niacina può competere per la sua sintesi con la serotonina a partire dal triptofano, turbando in tal modo l'azione del neurotrasmettitore.

La scoperta della relazione esistente tra niacina e pellagra è stata osservata in popolazioni a dieta ipoproteica che si nutrivano soprattutto di mais che, privo di nicotinamide, contiene come componente proteica la zeina, molto povera in triptofano.

Le fonti alimentari sono rappresentate essenzialmente da crusca di grano, orzo in polvere, riso soffiato, funghi secchi, acciughe e alici, arachidi tostate, bottarga di cefalo muggine, fegato e lievito di birra<sup>3</sup>.

È da notare che nei cereali la vitamina è contenuta per lo più in forma non biodisponibile e inoltre essendo situata nella parte periferica della cariosside si perde quando le farine sono raffinate.

Il fabbisogno è di 18 mg nell'uomo e di 14 mg nella donna<sup>4</sup>.

La carenza di niacina è responsabile dell'instaurarsi della pellagra, dovuta alla profonda alterazione dei processi ossidoriduttivi, che si manifesta con il tripode sintomatologico che consiste in: dermatite, diarrea e demenza<sup>5</sup>.

## Tiamina – Vitamina B1

Questa vitamina deve il suo nome alla presenza nella sua struttura di un atomo di zolfo e di un gruppo amminico e al suo ruolo nel trattamento del beri-beri.

Come coenzima risulta fondamentale nel metabolismo dei carboidrati e dei lipidi e inoltre, pur non svolgendo una funzione coenzimatica partecipa alla conduzione nervosa.

La stabilità della tiamina è buona fino a 100°C, ma si possono osservare delle perdite nei liquidi di cottura e a pH alcalino, per cui è consigliabile l'aggiunta di bicarbonato per mantenere verdi gli ortaggi nella bollitura.

Le principali fonti alimentari sono rappresentate da germe di grano, carne di maiale magra, lievito, semi di girasole, arachidi, soia, crusca di grano, pistacchi secchi, riso integrale<sup>3</sup>.

Il fabbisogno giornaliero è di 1,22 mg per l'uomo e di 0,9 mg per la donna<sup>4</sup>.

La deficienza di tiamina è una tipica avitaminosi che colpisce le popolazioni orientali la cui alimentazione è a base di riso brillato, mentre in Europa e negli Stati Uniti la carenza è legata soprattutto all'alcolismo, dal momento che l'etanolo altera l'assorbimento intestinale della tiamina e, a causa delle lesioni epatiche che ne conseguono viene compromessa la conversione della tiamina nel suo coenzima difosfato.

Il sistema nervoso che come fonte di energia utilizza prevalentemente glucosio risente particolarmente di questa carenza. La sindrome di Wernicke-Korsakoff, una delle espressioni tipiche di questa situazione, comporta perdita della memoria e stato confusionale ed è spesso associata ad alcolismo e tossicodipendenza.

Il beri-beri nella sua forma umida è caratterizzato da dolori muscolari, edemi diffusi e insufficienza cardiaca e in soggetti malnutriti ha come fattore predisponente una alimentazione iperglicidica e l'esercizio fisico molto intenso. Nella forma secca si osserva una polineuropatia ad andamento cronico e difficoltà alla deambulazione.

È bene inoltre ricordare che per le donne a rischio di malnutrizione la gravidanza può rappresentare un ulteriore fattore predisponente per una vera carenza di vitamina B1 che contribuisce a un ritardo della crescita intrauterina del feto e all'instaurarsi della sindrome alcolica fetale.

## Riboflavina – Vitamina B2

La riboflavina è così chiamata per la catena del ribitolo legata all'anello isoallosazinicico e per la colorazione gialla che la caratterizza, così intensa da essere utilizzata come colorante in ambito alimentare.

La funzione, nella forma di coenzima FAD e FMN, è svolta nel catalizzare diversi processi ossidoriduttivi.

La riboflavina è poco solubile in acqua ma è fotolabile per cui è bene fare attenzione ai metodi di lavorazione e confezionamento dei cibi che ne sono particolarmente ricchi, come ad esempio il latte che, se conservato in contenitori trasparenti e alla luce può perdere una notevole quantità di vitamina B2.

Le fonti alimentari sono numerose e in esse la vitamina si trova in forma libera o sotto forma di derivati facilmente assorbibili a livello dell'intestino oppure in forma non disponibile. La quota sintetizzata dalla flora intestinale risulta scarsamente disponibile.

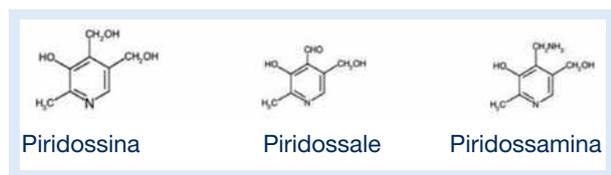
È presente in carne, latte e derivati, uova, legumi, pesce, cereali e verdure<sup>3</sup>.

Il fabbisogno giornaliero è di 1,6 mg sia per l'uomo che per la donna<sup>4</sup>.

La carenza è piuttosto rara ma mai fatale e si manifesta con stomatite angolare, glossite, dermatite, anemia ecc. La carenza di questa vitamina non dipende solo dall'alimentazione ma può essere associata a stati patologici come l'ipotiroidismo oppure alla concomitante assunzione di farmaci o di alcol.

## Vitamina B6

La vitamina B6 è presente negli alimenti in tre forme derivate dalla pirimidina e tra loro interconvertibili: piridossina, piridossale e piridossamina che differiscono per il gruppo in posizione para rispetto all'azoto.



Piridossale e piridossamina, nella forma fosforilata, regolano il metabolismo degli aminoacidi nelle reazioni di transaminazione, decarbossilazione, ecc.

La sua stabilità diminuisce all'aumentare del pH e in tale situazione è anche sensibile alla luce.

Ampiamente distribuita nei vari cibi, si trova nella forma fosforilata negli alimenti di origine animale mentre nei vegetali si trova come piridossina, più resistente ai processi di trasformazione.

Circa l'80% della quantità presente nell'organismo si trova nel muscolo.

Fonti alimentari in ordine decrescente sono: germe e crusca di grano, tempeh, zafferano, funghi secchi, noci, fegato, castagne secche, lievito di birra, arachidi, nocciole, carne, legumi, pesce e uova<sup>3</sup>.

Il fabbisogno giornaliero è di 1,5 mg per l'uomo e di 1,2 mg per la donna<sup>4</sup>.

La deficienza è molto rara e si può verificare per difetto di utilizzazione, per diminuito assorbimento, negli anziani e negli alcolisti, anche se l'introito alimentare raggiunge la dose raccomandata.

La sindrome da carenza si manifesta con astenia, apatia, anemia microcitica ipocromica, dermatite seborroica, sintomi mentali e disturbi del metabolismo cerebrale.

## Acido folico

Il termine acido folico o folacina o vitamina B9 o Bc indica una serie di composti, i folati, che hanno la stessa attività vitaminica dell'acido pteroilglutammico, o folato, la cui molecola deriva dall'unione di 3 composti: pteridina, acido parabenzico e acido glutammico.

La funzione dei coenzimi folici è quella di trasportare unità carboniose ed è indispensabile nel metabolismo degli aminoacidi e per la sintesi degli anelli purinici e pirimidinici degli acidi nucleici; i folati, in relazione alle necessità del feto, risultano necessari durante la gravidanza<sup>6</sup>.

I folati contenuti negli alimenti sono chimicamente labili, si possono perdere in fase di cottura acquosa e durante la conservazione.

Le fonti alimentari sono rappresentate da lievito, germe di grano, verdura in foglia, broccoli, asparagi ecc., e inoltre fegato, uova e latte, frutta fresca e oleaginosa<sup>3</sup>. Il fabbisogno giornaliero è di 200 µg<sup>4</sup>.

La deficienza di acido folico, assai rara, determina una diminuita sintesi di acidi nucleici con grave compromissione delle cellule a rapido turn-over come quelle del midollo spinale e degli eritrociti.

I sintomi principali consistono in anemia megaloblastica e glossite.

Per valutare lo stato nutrizionale del folato è utile dosare la vitamina nel siero e negli eritrociti e utilizzare questo rapporto per stabilire se si tratta effettivamente di carenza di acido folico oppure di vitamina B12.

Nella prima ipotesi si osserva una contemporanea diminuzione dei valori mentre nella seconda ipotesi la riduzione del contenuto vitaminico negli eritrociti non è accompagnato da un equivalente diminuzione nel siero.

Stati di carenza possono essere riscontrati anche nell'anziano, negli alcolisti e nei pazienti in nutrizione parenterale per assunzione non congrua oppure per utilizzo di farmaci che possono causarne una deplezione secondaria.

## Vitamina B12

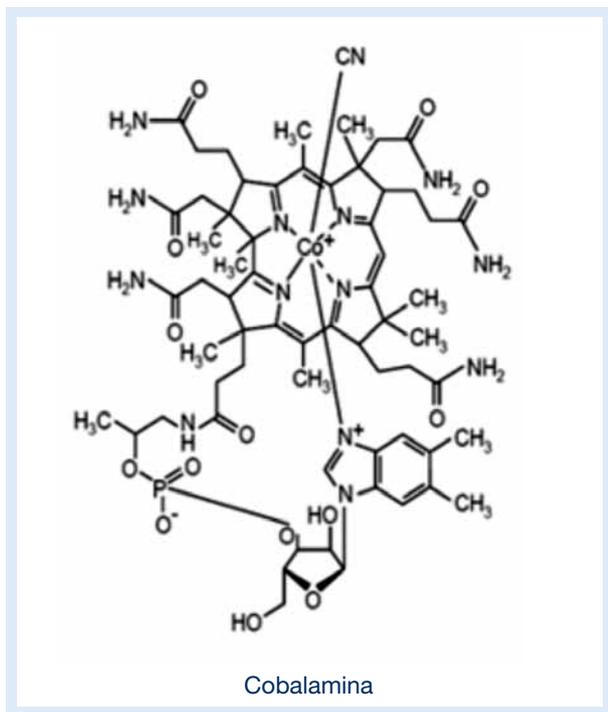
La vitamina B12, detta anche cobalamina, è un corrinicoide e si presenta come una molecola di grande dimensione e complessità ed è l'unica, che rivesta importanza biochimica, a contenere un atomo di cobalto, situato al centro dell'anello corrinico.

La B12 è sintetizzata da microrganismi che vivono nell'ambiente esterno, nelle acque e nell'intestino degli animali.

Le forme attive della B12 sono il metil-derivato che catalizza la metilazione dell'omocisteina a metionina e il deossadenosil derivato, coenzima della metil-malonil-CoA isomerasi, enzima chiave per la sintesi di succinil-CoA.

La sua stabilità al calore è notevole ma si altera se esposta alla luce e se si trova in presenza di metalli pesanti e di sostanze riducenti come l'ascorbato.

La vitamina, contenuta quasi esclusivamente in prodotti di origine animale, come fegato, carni e frutti di



mare, uova e in minore quantità latte e derivati<sup>3</sup>, è liberata grazie all'acidità gastrica e per l'attività di enzimi gastroenterici. L'assorbimento è condizionato dal fattore intrinseco, glicoproteina secreta dalle cellule parietali del fondo dello stomaco. La vitamina è escreta con la bile e viene riassorbita nell'intestino.

Gli alimenti di origine vegetale non contengono cobalamina sufficientemente biodisponibile.

Il fabbisogno giornaliero è stimato attorno ai 2 µg<sup>4</sup>.

La carenza procura disturbi a carico del sistema nervoso e della crasi ematica; può essere dovuta a un apporto inadeguato oppure a riduzione dell'assorbimento. La carenza da scarso apporto alimentare è rara e, anche nei vegetariani che adottano un regime altamente restrittivo, sono necessari numerosi anni di mancato apporto per rendere evidente una deficienza vitaminica. Madri vegetariane, con scorte impoverite, possono fornire un latte con un contenuto di B12 insufficiente e di conseguenza nel neonato si possono avere danni neurologici gravi.

L'anemia megaloblastica rappresenta uno dei segni clinici più caratteristici della carenza dovuta essenzialmente alla impossibilità di utilizzare i cofattori del folato da cui ne deriva l'incapacità delle cellule a sintetizzare DNA e a dividersi.

L'anemia perniciosa è la forma di anemia megaloblastica dovuta alla mancanza del fattore intrinseco, ed è accompagnata da degenerazione del midollo spinale e neuropatia periferica.

## Vitamina A

Con il termine vitamina A si intendono una serie di composti, i retinoidi, che possiedono l'attività biologica del retinolo, che comprendono anche il retinale e l'acido retinico.

Tra i precursori della vitamina A il β-carotene, il più importante dei carotenoidi ad attività vitaminica, l'α-carotene e la criptoxantina, pigmento giallo contenuto in alcuni vegetali, possono essere convertiti in vitamina A nell'intestino contrariamente al licopene e alla luteina.

La funzione biologica della vitamina A si esplica nel favorire la funzionalità visiva, il mantenimento degli epitelii, l'espressione genica regolando la crescita e la differenziazione cellulare e la funzione immunitaria; è assorbita con un processo analogo a quello dei lipidi ed è depositata nel fegato, dove avviene la sintesi delle proteine di trasporto che provvedono a distribuirla tra i tessuti.

La vitamina A risulta stabile al calore ma è sensibile alla luce. La vitamina A come tale è contenuta solo negli alimenti di origine animale come fegato, uova, latte e derivati e pesci, mentre sono fonte di caroteni albicocche, pesche, arance, carote, zucca, pomodori e verdure a foglia verde scuro come gli spinaci<sup>3</sup>.

Il fabbisogno giornaliero è di 400-500 RE nel bambino, 600 nella donna e 700 nell'uomo (1 RE = 1 µg di retinolo = 6 µg di β-carotene)<sup>4</sup>.

La tossicità della vitamina si può presentare in forma acuta in seguito alla assunzione di una o più dosi molto elevate e la sintomatologia consiste in nausea, vomito, cefalea, vertigini, difficoltà alla visione, ecc. La tossicità cronica deriva dalla assunzione prolungata di dosi superiori a 10-20 volte il limite massimo consentito e si manifesta con cefalea, insonnia, alopecia, atassia, dolore osseo e muscolare. In genere la sintomatologia recede sospendendo l'assunzione.

Non vanno inoltre dimenticati gli effetti teratogeni procurati da un abuso di vitamina A sull'embrione e sul feto. È quindi doveroso porre attenzione alla dose assunte dalle donne in età fertile e durante la gravidanza.

La carenza determina una sintomatologia a carico degli epitelii e della retina e si manifesta con cecità notturna, xerofthalmia, ecc., e suscettibilità alle infezioni nei Paesi in via di sviluppo. Inoltre nella condizione di malnutrizione proteico-calorica si può verificare una insufficienza secondaria dovuta alla ridotta sintesi di proteina legante il retinolo (RBP), necessaria per il trasporto della vitamina nell'organismo.

## Vitamina D

La provitamina D è presente negli animali e nell'uomo e viene convertita nella forma vitaminica attiva ad opera delle radiazioni ultraviolette.

Nelle piante la vitamina D<sub>2</sub> si forma dall'ergosterolo, contenuto nei lieviti e in altri funghi, mentre nell'uomo e negli animali il precursore della vitamina D<sub>3</sub> è rappresentato dal 7-deidrocolesterolo, che a livello metabolico deriva dal colesterolo.

Nell'uomo sono sufficienti 10 minuti di esposizione alle radiazioni solari per formare quote apprezzabili di D<sub>3</sub> che necessita comunque, come la D<sub>2</sub>, di ulteriori trasformazioni a livello molecolare per acquisire la propria attività biologica.

La funzione della vitamina D consiste nella regolazione del metabolismo del calcio aumentandone l'assorbimento al livello del tenue e incrementando il riassorbimento renale.

Le fonti alimentari di vitamina D sono prevalentemente di origine animale ma pochi alimenti contengono la vitamina in quantità adeguata e tra questi ricordiamo aringa, tonno, acciughe o alici, trota, luccio, mentre il latte e i suoi derivati, le uova e le carni ne contengono una piccola quantità<sup>3</sup>.

La dose giornaliera raccomandata per i bambini, le donne in gravidanza e l'anziano è di 10 µg, mentre per gli adulti l'esposizione alla luce solare dovrebbe essere sufficiente a coprire le richieste dell'organismo e quindi non è necessario assumere vitamina D con la dieta<sup>4</sup>.

Se assunta in eccesso, in dosi particolarmente elevate e per lungo tempo, la vitamina può risultare tossica in tutti gli individui e i sintomi da sovradosaggio consistono in anoressia, vomito, diarrea, ipercalcemia e calcificazione dei tessuti molli.

Ridotte assunzioni di vitamina D, bassi livelli di 25-idrossivitamina sierica e ridotta massa ossea sono stati segnalati soprattutto in vegani e macrobiotici che non hanno utilizzato integratori della vitamina e tanto meno alimenti fortificati con vitamina D<sub>2</sub> e D<sub>3</sub><sup>7,8</sup>.

## Vitamina E

Con il termine vitamina E si intende una serie di composti detti tocoferoli e tra questi l' $\alpha$ -tocoferolo è quello che possiede la maggiore attività biologica.

La sua funzione consiste nel neutralizzare i radicali liberi presenti nelle membrane biologiche; inoltre l' $\alpha$ -tocoferolo riveste importanza per la modulazione dell'espressione genica, l'inibizione della proliferazione cellulare e l'aggregazione delle piastrine.

La vitamina E è poco stabile in presenza di ossigeno e viene distrutta dalle radiazioni UV. La sua presenza negli alimenti è in grado di proteggere la frazione lipidica dall'ossidazione e per tale motivo è utilizzata come antiossidante.

Gli oli ne sono particolarmente ricchi e così pure noci, nocciole, mandorle e il germe di grano. Fonti di origine animale sono: uova, carne, pesce e latte<sup>3</sup>.

Il fabbisogno giornaliero è di 8 mg di  $\alpha$ -tocoferolo per la donna e di 10 mg per l'uomo e per la donna in gravidanza, strettamente correlato all'apporto di acidi grassi insaturi con la dieta<sup>4</sup>.

La vitamina E risulta poco tossica ma dosaggi molto elevati, derivanti da supplementi, devono essere somministrati con cautela onde evitare l'instaurarsi di sindromi emorragiche.

La carenza si verifica difficilmente e nell'uomo si può instaurare, in caso di malassorbimento, diarrea cronica, fibrosi cistica, celiachia, ecc.; il segno principale consiste in una neuropatia periferica con degenerazione degli assoni e dei neuroni sensitivi.

## Vitamina K

È presente in varie forme: vitamina K<sub>1</sub> o fillochinone, la vitamina K<sub>2</sub> o menachione e la vitamina K<sub>3</sub>, preparata per via sintetica, o menadione.

La funzione della vitamina K si esplica a livello dei sistemi di coagulazione. Tra i fattori dipendenti dalla vitamina troviamo il fattore VII, IX, X e la protrombina. Inoltre un apporto adeguato protegge l'apparato scheletrico.

Questa vitamina è stabile all'aria e al calore mentre è molto sensibile alla luce e all'ambiente basico.

La vitamina K<sub>1</sub> è contenuta negli alimenti di origine vegetale mentre la K<sub>2</sub> che si trova in alimenti di origine animale come i formaggi è sintetizzata soprattutto dalla flora batterica intestinale.

La dose raccomandata è di 2 mg al giorno<sup>4</sup>.

La carenza di vitamina K è rara nell'individuo sano; essa si può verificare in seguito a terapia con antibiotici ad ampio spettro, in presenza di ostruzione biliare, di malattie epatiche, di sindromi da malassorbimento oppure in individui alimentati per via parenterale.

Le conseguenze di tale deficit consistono nell'insorgenza di emorragie e il rischio di frattura dell'anca.

## Bibliografia

- Rosenfelt L. *Vitamine-vitamin: the early years of discovery*. Clin Chem 1997;43:680-5.
- Piro A, Tagarelli G, Lagonia P, et al. *Casimir Funk: his discovery of the vita, ins and their deficiency disorders*. Ann Nutr Metab 2010;57:85-8.
- Banca dati di composizione degli alimenti, Istituto Europeo di Oncologia (IEO).
- Società Italiana di Nutrizione Umana. *LARN - Livelli di Assunzione Raccomandati di Energia e Nutrienti per la Popolazione Italiana*. Revisione 1996.
- Brown TM. *Pellagra: an old enemy of timeless importance*. Psychosomatics 2010;51:93-7.
- Greiner T. *Vitamins minerals for women: recent programs and intervention trials*. Nutr Res Pract 2011;5:3-10.

- <sup>7</sup> Chan J, Jaceldo-Siegl K, Fraser GE. *Serum 25-hydroxyvitamin D status of vegetarians, partial vegetarians, and nonvegetarians: the Adventist Health Study-2*. Am J Clin Nutr 2009;89(Suppl 5):1686S-92.
- <sup>8</sup> Craig WJ, Mangels AR; American Dietetic Association. *Position of the American Dietetic Association: vegetarian diets*. J Am Diet Assoc 2009;109:1266-82.

*Altri testi consultati*

- Arienti G. *Le basi molecolari della nutrizione*. III edizione. Padova: Piccin Editore 2010.
- Cappelli P, Vannucchi V. *Chimica degli alimenti*. III edizione. Bologna: Zanichelli Editore 2005.
- Mattei R. *Manuale di nutrizione clinica*. Milano: Franco Angeli 2001.

**SEZIONE DI AUTOVALUTAZIONE**

<b>1. Cosa sono le vitamine?</b>
a. sostanze organiche contenute negli alimenti utilizzate per il benessere dell'organismo
b. molecole organiche la cui carenza produce una patologia incurabile
c. nutrienti la cui biodisponibilità può rappresentare un fattore importante nel pianificare la loro assunzione
<b>2. In Estremo Oriente il beri-beri, caratterizzato da sintomi neurologici e cardiaci, è tuttora un serio problema. Il deficit di una delle seguenti sostanze è responsabile del beri-beri:</b>
a. colina
b. etanolamina
c. tiamina
d. serina
e. glicina
<b>3. Il deficit di vitamina B12 causa:</b>
a. cheratite
b. beri-beri
c. anemia perniziosa
d. scorbuto
e. rachitismo
<b>4. Quale delle seguenti vitamine potrebbe risultare deficitaria in un individuo che decida di sostenere un'alimentazione completamente carnivora:</b>
a. tiamina
b. niacina
c. cobalamina
d. piridossina
e. vitamina C
<b>5. Quale delle seguenti affermazioni sulla vitamina A è vera:</b>
a. non è una vitamina essenziale
b. non è strutturalmente correlata al tocoferolo
c. è un modulatore nucleare dell'espressione genica
d. deriva dall'etanolo
e. è anche detta opsina
<b>6. In quali dei seguenti alimenti non è contenuto il carotene?</b>
a. carote
b. albicocche
c. banane
d. spinaci
e. peperoni

**Paolo Pallini\***,  
**Maria Loretta Lazzaretto\*\***

\* UOS di Dietetica e Nutrizione Clinica  
dell'Azienda ULSS 12, Venezia Mestre;  
\*\* Medico di Medicina Generale e Specialista  
in scienza dell'Alimentazione,  
Azienda ULSS 3, Bassano del Grappa (VI)

#### PAROLE CHIAVE

Malattie infiammatorie croniche intestinali,  
infiammazione, citochine, vitamina D, barriera  
intestinale, immunità intestinale, stress  
ossidativo

## Le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI): ruolo dell'alimentazione nel modulare l'infiammazione

### Introduzione

L'acronimo MICI (malattie infiammatorie croniche intestinali) indica un cluster di manifestazioni cliniche croniche eterogenee a eziologia sconosciuta caratterizzate dalla risposta infiammatoria sistemica e dal coinvolgimento della mucosa e della parete dell'intestino con alterazioni della funzionalità intestinale. Il denominatore comune di queste malattie è lo stato infiammatorio sistemico.

Vengono comprese in questo cluster eterogeneo la malattia di Crohn e la rettocolite ulcerosa, che sono le due manifestazioni cliniche meglio definite e conosciute, mentre fra queste due si inseriscono forme cosiddette intermedie con manifestazioni cliniche spesso più sfumate.

Tutte le malattie di questo gruppo presentano alterazioni dei meccanismi di tolleranza immunologica della mucosa gastrointestinale dovute a una risposta non appropriata della mucosa: si ritiene che questa risposta inappropriata sia geneticamente predisposta. In questi soggetti infatti sono aumentate sia la sintesi di fattori pro-infiammatori (ROS, NO<sub>2</sub>, eicosanoidi, PAF, citochine), sia la partecipazione di questi fattori in reazioni a cascata che tendono a perpetuare l'infiammazione intestinale.

I fattori che modulano la patogenesi di queste malattie sono:

1. suscettibilità genetica;
2. risposta immunitaria individuale;
3. influenza ambientale.

I primi due fattori non sono modificabili. L'ambiente è, invece, un fattore modificabile. Nell'ambiente deve essere considerato anche il lume intestinale, o meglio il suo contenuto che comprende anche gli alimenti ingeriti: per questo motivo si può ipotizzare anche per alcuni alimenti un ruolo eziopatogenetico determinante, ma anche un ruolo di modulazione della risposta immune e/o infiammatoria.

Si propone così un ruolo nuovo per la nutrizione: non solo bilanci quali e quantitativi, ma anche modulazione e interferenza in alcuni processi fisiopatologici.

Le MICI in pratica costituiscono un modello biologico spontaneo che ci permetterà di approfondire e conoscere meglio il rapporto fra nutrizione e risposta infiammatoria.

#### CORRISPONDENZA

Paolo Pallini  
pallinip@tin.it

## Gli alimenti: sono la causa?

Nella storia delle malattie infiammatorie intestinali, infatti, molti studi epidemiologici sono stati condotti per mettere in luce il ruolo eziologico degli alimenti, anche se fino ad ora non sono ancora emerse evidenze solide (Tab. I)<sup>1</sup>.

Alcune osservazioni sono state condotte in paesi in via di sviluppo: all'aumentare di nuove abitudini alimentari importate da nazioni occidentali si è associato l'aumento della prevalenze delle MICI in queste aree rispetto al passato.

Tra le abitudini nuove importate sono state prese in considerazione:

- la più precoce introduzione nella dieta di latte vaccino, sin dalla prima infanzia;
- il più breve periodo di allattamento al seno dei bambini;
- il consumo di alte quantità di zuccheri raffinati;
- il maggior consumo di grassi;
- il minor consumo di fibra alimentare.

## Latte vaccino

Il ruolo del latte vaccino, secondo Lucendo e De Renzi, è stato ipotizzato come spiegazione della presenza in alcuni pazienti affetti da MICI di un titolo elevato di anticorpi contro le proteine del latte, rispetto al titolo osservato nei soggetti sani. Il titolo anticorpale e la gravità della malattia avevano molto spesso una correlazione diretta<sup>2</sup>.

## Allattamento al seno

Altri studi hanno sottolineato il ruolo importante dell'allattamento al seno che permette con il latte materno soprattutto nei primi mesi una più efficace protezione del tratto intestinale dalle infezioni, un miglioramento della maturazione e stimolazione del sistema immunitario e un più tardivo "contatto" con il latte vaccino e quindi un contatto con le sue proteine in una situazione di maggiore maturità del sistema immunitario<sup>3</sup>. Recentemente alcuni autori hanno messo in luce un possibile ruolo eziologico del *Mycobacterium avium paratuberculosis*, soprattutto nel morbo di Crohn.

Questo microrganismo è un patogeno dei bovini e potrebbe essere trasmesso attraverso il latte ingerito, anche se pastorizzato perché termoresistente<sup>4,5</sup>.

## Zuccheri raffinati, grassi e fibre alimentari

A partire dagli anni '70 si è osservata nel mondo un maggior utilizzo di alimenti sempre più raffinati, con maggior contenuto di zuccheri semplici con parallela riduzione del contenuto di fibre alimentari. Questo cambiamento ha trovato dati epidemiologici che legano la insorgenza delle MICI soprattutto nelle aree geografiche occidentali o in aree dove la dieta "occidentale" è stata introdotta in sostituzione della dieta tradizionale tipica di quell'area.

L'osservazione che popolazioni con maggior assunzione di acidi grassi polinsaturi e in particolare di maggior quantità di  $\omega$ -3 sembrano avere una prevalenza molto bassa di MICI, ha indotto a prestare particolare attenzione ai lipidi della dieta, soprattutto alla presenza o meno di acidi grassi polinsaturi e monoinsaturi, rispetto a quelli saturi.

Il meccanismo antiinfiammatorio è dato dalla sintesi di maggiori quantità di fattori antiinfiammatori a partenza dall' $\omega$ -3, rispetto ai mediatori pro-infiammatori che derivano dal metabolismo degli  $\omega$ -6.

Un ruolo interessante, inoltre, è quello svolto dagli acidi grassi a catena corta (SCFA) che derivano dalla fermentazione batterica che avviene nel colon delle fibre alimentari solubili introdotte con la dieta. Gli SCFA sono l'acido propionico, l'acido butirrico e l'acido acetico che svolgono un ruolo trofico per le cellule della mucosa del colon. Una loro carenza nella dieta, per la riduzione di assunzione di frutta e verdura, è stata posta fra i fattori causali della rettocolite ulcerosa.

Tutte queste osservazioni sono l'espressione del cambiamento delle abitudini alimentari osservate negli ultimi 50 anni nel mondo occidentale. Ancora i dati epidemiologici non offrono dati certi per attribuire agli alimenti un sicuro ruolo eziologico primario, ma offrono però interessanti spunti per comprendere come la relazione alimento/nutriente e intestino possa interferire con l'infiammazione.

**Tabella I.** Abitudini alimentari considerate in alcuni studi epidemiologici.

Alimenti/Nutrienti	Caratteristica considerata
Latte vaccino	Titolo anticorpale contro le proteine del latte
Allattamento materno al seno	Più breve periodo e più precoce introduzione del latte vaccino
Zuccheri	Maggior consumo di zuccheri raffinati
Acidi grassi polinsaturi	Minor prevalenza di MICI
Fibre alimentari	Minor disponibilità di SCFA

## La barriera intestinale e la immunità

La funzione di barriera svolta dalla mucosa intestinale non è solo una attività passiva, ma al contrario è il risultato di un numero enorme di azioni svolte attivamente nonché di fini regolazioni che permettono selettivamente al contenuto del lume intestinale (mondo esterno) di superarla per accedere alla sottomucosa e quindi, in altre parole, accedere al mondo interno. L'intestino costituisce il più grande organo linfatico per massa totale e si compone del GALT (*Gastrointestinal Associated Lymphoid Tissue*) e del MALT (*Mucosal Associated Lymphoid Tissue*) che è presente in tutto l'organismo. Il MALT comprende tutte le cellule linfoidi che proteggono le superficie interne epiteliali del nostro organismo. Alcune strutture del GALT sono ben individuabili anatomicamente e istologicamente come le placche di Peyer e l'appendice, ma la maggior parte delle cellule linfatiche sono all'interno degli epiteli fra le cellule che costituiscono le mucose e nella lamina propria.

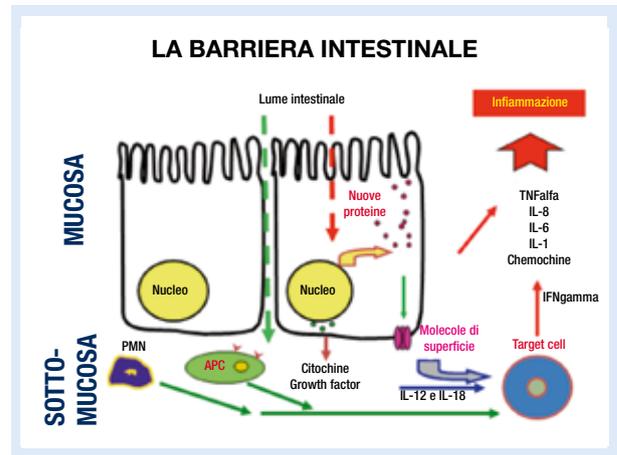
Queste caratteristiche anatomiche ci inducono a considerare, almeno dal punto di vista funzionale, sinonimi i termini di funzione del GALT e immunità intestinale.

La situazione e l'attività della immunità intestinale determina conseguenze importanti sia intestinali che extra intestinali (ad esempio nel tratto respiratorio)<sup>6</sup>. Queste caratteristiche fanno comprendere come il sistema immunitario intestinale debba svolgere un ruolo di protezione per l'intero organismo e non solo una difesa locale. La barriera intestinale è, infatti, esposta a una enorme quantità di antigeni e sostanze aggressive che cercano di penetrare all'interno e la cui lesività non si manifesta solo localmente ma anche a distanza dall'intestino.

A supporto di queste considerazioni ricordiamo come il vaccino antipolio tipo Sabin con virus attenuato, venga somministrato per os, ovvero viene posto a contatto con la barriera intestinale e questo contatto genera una risposta sistemica<sup>6</sup>. Il virus della poliomielite, sia la forma wild non attenuata che quello attenuato utilizzato da Sabin, prende contatto con l'organismo proprio nel lume intestinale.

In altre parole il sistema intestinale svolge sia il ruolo di induttore della risposta immune, sia di attivatore di strutture lontane, sia il ruolo di effettore (Fig. 1).

Questa chiave di interpretazione delle attività intestinali definisce in primis il suo ruolo "sistemico" e dà evidenza di come l'intero organismo dipenda dalle funzioni intestinali per molti processi differenti dall'assorbimento e dalla digestione. In seconda battuta propone il concetto che la presenza di alimenti/nutrienti nel lume intestinale possa modulare la risposta immunitaria dell'intero organismo.



**Figura 1.** Interazione fra contenuto del lume intestinale e precursori dell'infiammazione.

Studi filogenetici sottolineano come le cellule coinvolte nella risposta immune e nella risposta infiammatoria (alcune cellule del tratto intestinale, i linfociti e quelle del tessuto adiposo) possono avere origine comune. Nella *Drosophila melanogaster* (il moscerino del vino) infatti, queste cellule sono posizionate in un organo unico, il cosiddetto "corpo grasso", e non sono differenziate. Secondo Hotamisligil queste cellule sono migrate nei mammiferi in organi differenti e hanno assunto specificità cellulari differenti nei vari organi, ma hanno mantenuto le capacità di sintetizzare fattori utili al sistema immunitario e utili a modulare la risposta infiammatoria<sup>7</sup>.

## Un "nuovo paradigma" dell'infiammazione

Da sempre la infiammazione o flogosi è stata considerata un meccanismo di difesa aspecifico innato. Costituisce, infatti, una risposta protettiva all'azione lesiva di molti agenti fisici, chimici e biologici. L'obiettivo della infiammazione è eliminare la causa del danno cellulare o tissutale.

Questa semplice definizione accettata dal mondo scientifico ha concentrato l'attenzione sulla risposta locale della infiammazione, mentre il processo infiammatorio è un processo sistemico perché coinvolge sempre più organi, più cellule con funzioni specifiche, le cellule sintetizzano mediatori che vengono riversati in circolo e le conseguenze di tutto ciò altera spesso in modo grave le funzioni di organi e strutture lontane dalla sede del processo infiammatorio.

Possiamo schematizzare che, quando si genera un trauma oppure quando c'è una infezione in un tessuto, queste situazioni attivano una risposta immune

direttamente o indirettamente per il danno cellulare provocato. La risposta immune è la risultante, però, di una sintesi di citochine pro-infiammatorie e anti-infiammatorie, ma anche di un serie di processi di ossidazione: per svolgere questi processi si osserva una erosione della massa corporea con mobilitazione di nutrienti che entreranno in molte vie metaboliche per attivare le difese, per contrastare la azione dei radicali liberi e per contrastare la situazione di instabilità che si è creata con l'obiettivo di recuperare un nuovo equilibrio. Il danno tessutale, in definitiva, attiva sia vie biochimiche tipiche del metabolismo del nostro organismo che vie proprie dell'attivazione della risposta immune (Fig. 2). Metabolismo e immunità quindi si trovano a percorrere vie biochimiche identiche con substrati comuni e non è possibile differenziare quale sia chiaramente per il solo metabolismo e quale per la sola risposta immune o per la sola flogosi. Molti dei mediatori svolgono la loro attività prendendo contatto con recettori nucleari, i segnali di più mediatori possono raggiungere recettori simili e modularne la espressività come l'insulina e il TNF- $\alpha$  che hanno azioni sugli stessi recettori che possono modulare sia la infiammazione che l'attività insulinica<sup>7</sup>.

Se si accetta questo nuovo paradigma del processo infiammatorio, si deve condividere anche il concetto che i substrati hanno ruolo cruciale, sia dal punto di vista quantitativo che, soprattutto, qualitativo.

L'alimentazione pertanto se ben condotta avrà un ruolo di prevenzione, mentre quando la malattia è presente un ruolo terapeutico primario e/o di supporto potrà essere ottenuto associando all'alimentazione anche formulazioni di "nutraceutici"<sup>8</sup>. La nutrizione

così può modulare la risposta immune e/o infiammatoria e questa interferirà con il metabolismo dell'organismo.

## La malnutrizione

Nei pazienti con MICI si osserva frequentemente una riduzione dell'assunzione di cibo in presenza di attività infiammatoria elevata (70-80% dei casi di MICI)<sup>9</sup> e una alterata funzione assorbitiva intestinale secondaria alla flogosi ivi presente. Queste due condizioni contribuiscono all'instaurarsi di uno stato di malnutrizione.

L'anoressia è causata da un aumento del rilascio di adipochine dal tessuto adiposo (leptina, adiponectina, resistina), e da alterazioni nei livelli di serotonina, con aumentati livelli di citochine pro-infiammatorie (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1). Nei pazienti con Morbo di Crohn l'origine della malnutrizione è multifattoriale, ma di rilevanza maggiore è la restrizione della dieta, dovuta a intolleranza o ad inappetenza spesso esasperata dai farmaci utilizzati nella terapia. L'azione anoressizzante mediata dalle citochine proinfiammatorie (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8) può anche aumentare il catabolismo. Ciò determina l'instaurarsi di deficienze nutrizionali. Tra il 20-80% dei pazienti con MICI, infatti secondo Goh e O'Morain, mostrano carenze nutrizionali e malnutrizione associata a perdita di peso. Nei bambini affetti da MICI la perdita di peso dovuta a malnutrizione è la principale complicanza ed è presente nel 90% dei casi<sup>9</sup>. Dalla perdita di peso derivano alterazioni a livello dell'asse GF-IGF-1 con alterazioni della crescita e quindi un ridotto sviluppo.

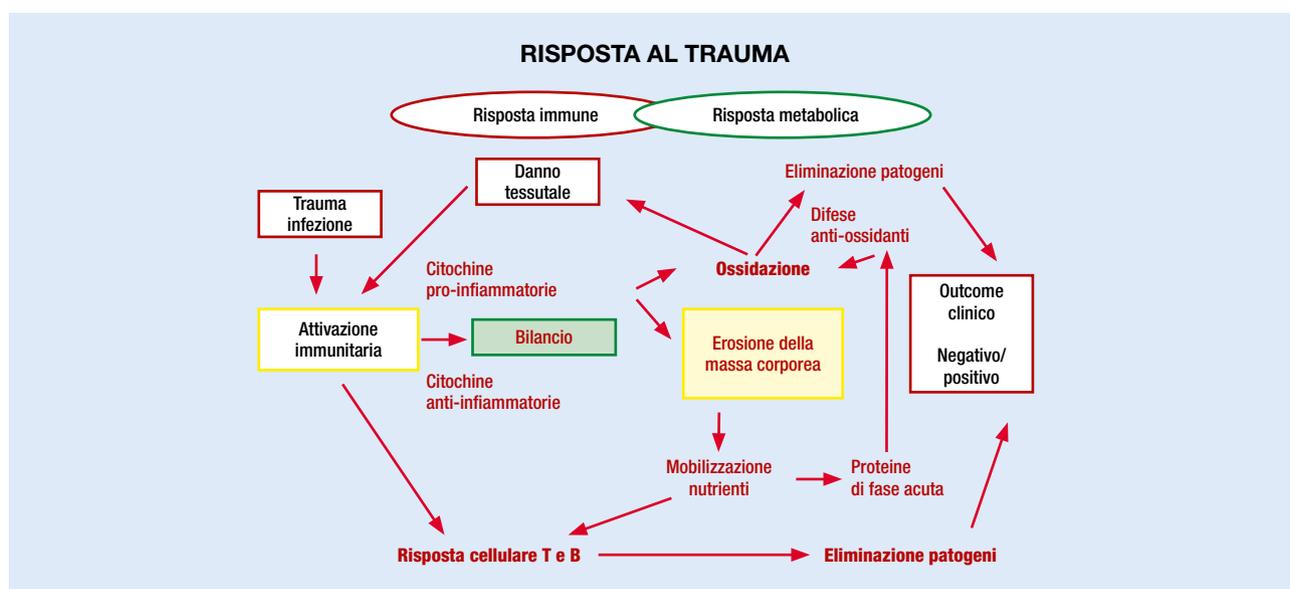


Figura 2. La risposta al trauma attiva sia via immunologiche che vie più propriamente metaboliche.

La malnutrizione è associata soprattutto a una carenza di micronutrienti, in particolare ferro, acido folico, vitamina B<sub>12</sub>, ioni bivalenti (Zn<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Se), vitamina D<sub>3</sub> che sono associati a conseguenze subcliniche, quali perdita di densità ossea, trombofilia, carcinogenesi. I pazienti con MICI mostrano, anche, un'augmentata perdita di tessuto osseo che contribuisce a un aumento sensibile del rischio di osteopenia e osteoporosi. Microelementi essenziali come lo zinco, cofattore della super-ossido dismutasi, e il selenio, cofattore della glutatione perossidasi, sono squilibrati nei pazienti con MICI. La loro deficienza è associata a una minore resistenza allo stress ossidativo (aumentata produzione di ROS e NO<sub>2</sub>) che si manifesta durante le risposte infiammatorie. Nei pazienti con MICI si hanno elevati livelli di ROS e i loro effetti distruttivi possono contribuire a propagare l'infiammazione con aumento della gravità della malattia. La vitamina D<sub>3</sub> ha un ruolo importante nel modulare i linfociti riducendo la risposta dei Th1 e promuovendo la risposta dei Th2, inducendo i CD4+ e i CD25+ e riducendo la risposta da Interferone  $\gamma$  e da IL-2 e inibendo i Th17: la sua presenza interferisce quindi con l'immunità adattativa, riducendo la produzione di citochine e la risposta autoimmune.

Nuovi elementi si aggiungono a sostegno di un nuovo paradigma dell'infiammazione: lo stretto ruolo fra citochine e malnutrizione, non solo quando a scatenare la malnutrizione è il processo flogistico, ma anche in situazioni dove la malnutrizione è solo conseguenza di una riduzione prolungata dell'intake alimentare. Anche in quest'ultimo caso le citochine proinfiammatorie aumentano ed il paziente malnutrito è ad alto rischio di entrare nella situazione di SIRS (sindrome da risposta infiammatoria sistemica)<sup>10</sup>.

Ancora una volta le evidenze di molti studi clinici sperimentali sottolineano il rapporto stretto fra nutrizione, risposta immune e risposta infiammatoria<sup>11</sup>: vie metaboliche comuni, substrati comuni ed effetto dei mediatori sia in campo metabolico che nella risposta immunitaria allo stesso tempo.

La nutrizione interagisce, con i nutrienti, con la barriera intestinale, infatti, e riesce a modulare alcuni dei processi che portano alla risposta immune. L'atten-

zione quindi del medico specialista in scienza dell'alimentazione nei pazienti affetti da MICI non dovrà limitarsi al semplice bilancio energetico, ma dovrà anche integrare quei nutrienti, spesso carenti in questi pazienti, che hanno un ruolo nel promuovere la risoluzione della infiammazione sistemica (come la vitamina D<sub>3</sub>, gli  $\omega$ -3, le fibre, gli oligoelementi, gli aminoacidi essenziali).

Da queste premesse la nutrizione acquisisce un nuovo valore nella medicina moderna: è infatti un momento di integrazione terapeutica.

## Bibliografia

- 1 Bernstein CN, Shanahan F. *Disorders of a modern lifestyle: reconciling the epidemiology of inflammatory bowel diseases*. Gut 2008;57:1185-91.
- 2 Lucendo AJ, De Rezende LC. *Importance of nutrition in inflammatory bowel disease*. World J Gastroenterol 2009;15:2081-8.
- 3 Cashman KD, Shanahan F. *Is nutrition an aetiological factor for inflammatory bowel disease?* Eur J Gastroenterol Hepatol 2003;15:607-13.
- 4 Feller M, Huwiler K, Stephan R, et al. *Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis and Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Infect Dis 2007;7:607-13.
- 5 Hermon-Taylor J. *Protagonist. Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis is a cause of Crohn's disease*. Gut 2001;49:755-6.
- 6 Hermsen JL, Sano Y, Kudsk KA. *Food fight! Parenteral nutrition, enteral stimulation and gut-derived mucosal immunity*. Arch Surg 2009;394:17-30.
- 7 Hotamisligil GS. *Inflammation and metabolic disorders*. Nature 2006;444:860-7.
- 8 Belluzzi A, Brignola C, Campieri M, et al. *Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease*. N Engl J Med 1996;334:1557-60.
- 9 Hartman C, Eliakim R, Shamir R. *Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases*. World J Gastroenterol 2009;15:2570-8.
- 10 Sauerwein RW, Mulder JA, Mulder L, et al. *Inflammatory mediators in children with protein-energy malnutrition*. Am J Clin Nutr 1997;65:1534-9.
- 11 Rajendran N, Kumar D. *Role of diet in the management of inflammatory bowel disease*. World J Gastroenterol 2010;16:1442-8.

## DA RICORDARE

L'infiammazione è un processo che coinvolge l'intero organismo
La barriera intestinale è una sede di contatto tra mondo esterno e mondo interno
I nutrienti e altre sostanze vengono a contatto con il sistema immunitario a livello della barriera intestinale
La componente ambientale determina il suo influsso anche nel lume intestinale
Le MICI presentano alterazioni dei meccanismi di tolleranza immunologica della mucosa gastrointestinale
Gli alimenti potrebbero avere un ruolo nella genesi della MICI, anche se tuttora non vi sono evidenze solide a favore di questa ipotesi
Gli alimenti e alcuni nutrienti hanno un ruolo nel modulare la risposta infiammatoria e la risposta immune
La nutrizione non ha solo un ruolo nel pareggiare i bilanci, ma anche nel modulare la risposta infiammatoria e immune
La vitamina D svolge ruoli importanti anche al di fuori del metabolismo del calcio: fra i tanti la modulazione dell'attivazione linfocitaria
È importante nei pazienti affetti da MICI determinare le carenze nutrizionali e provvedere alla integrazione soprattutto dei nutrienti che hanno un ruolo nel modulare il processo infiammatorio

## SEZIONE DI AUTOVALUTAZIONE

<b>1. La barriera intestinale ha il compito di:</b>
a. proteggere la parete intestinale
b. proteggere l'intero organismo modulando l'assorbimento e la immunità
c. garantire l'assorbimento dei nutrienti
d. selezionare le sostanze da assorbire
<b>2. Le MICI (malattie infiammatorie croniche intestinali) sono:</b>
a. malattie determinate da tossicità di alcuni alimenti
b. malattie infettive
c. malattie autoimmuni, caratterizzate da alterazioni dei meccanismi di tolleranza immunologica della mucosa gastrointestinale
d. malattie genetiche rare
<b>3. L'infiammazione è:</b>
a. un processo a espressione sistemica
b. un processo che ha una espressione locale limitato nel tessuto infiammato
c. un processo esclusivamente metabolico
d. un processo che crea solo danni nel tessuto in cui origina
<b>4. Le vie metaboliche e le vie dei precursori dell'infiammazione</b>
a. hanno una regolazione ormonale
b. utilizzano substrati identici solo per la sintesi delle citochine
c. dipendono dalla quantità di energia disponibile
d. spesso si "intersecano", come l'insulina e il TNF- $\alpha$
<b>5. Le MICI sono caratterizzate da una situazione di malnutrizione, che determina anche stati carenziali di alcuni micronutrienti, quali di questi hanno maggiori evidenze scientifiche nel modulare il processo infiammatorio:</b>
a. sodio, potassio, albumina
b. ferro, vitamina B <sub>12</sub>
c. vitamina D <sub>3</sub> , vitamina C, Zn, magnesio
d. acido folico, vitamina B <sub>1</sub> , vitamina A

**Giuseppe Quintaliani<sup>1</sup>,  
 Maria Luisa Amerio<sup>2</sup>,  
 Vincenzo Bellizzi<sup>3</sup>,  
 Enrico Bertoli<sup>4</sup>,  
 Giuliano Brunori<sup>5</sup>,  
 Bruno Cianciaruso<sup>6</sup>,  
 Adamasco Cupisti<sup>7</sup>,  
 Annalisa Maria Valeria Pipicelli<sup>8</sup>,  
 Anna Rita Sabbatini<sup>9</sup>,  
 Giuseppe Fatati<sup>10</sup>**

<sup>1</sup> Coordinatore Governo Clinico della SIN; <sup>2</sup> SC Nefrologia e Dialisi, Salerno<sup>3</sup> e Trento<sup>5</sup>; <sup>3</sup> SOC Dietetica e Nutrizione Clinica, Asti; <sup>4</sup> Università Politecnica delle Marche, Ancona; <sup>6</sup> Università Federico II di Napoli; <sup>7</sup> Università Pisa; <sup>8</sup> Endocrinologia, Università di Firenze; <sup>9</sup> Servizio di Dietetica e Nutrizione Clinica, Milano; <sup>10</sup> Presidente Fondazione ADI

#### PAROLE CHIAVE

*Dieta ipoproteica, insufficienza renale cronica, trattamento dietetico nutrizionale, malattia renale cronica, iperfosforemia*

## Position paper: il trattamento dietetico nutrizionale nell'insufficienza renale cronica

#### Riassunto

Molti studi hanno segnalato che la prevalenza di alterazioni della funzione renale è in aumento in tutto il mondo. Nel complesso si stima che un qualche danno della funzionalità renale di vario grado (stadi 1-5) colpisca un decimo della popolazione mondiale, mentre la malattia renale cronica intesa come una riduzione della funzione renale inferiore a 60 mL/min per 1,73 m<sup>2</sup> di superficie corporea, sembra interessare circa il 5% della popolazione italiana con incremento progressivo della gravità per fasce d'età.

Anticipare la diagnosi, e consigliare una visita nefrologica, è quindi un intervento di "cost effectiveness" ed è cruciale non solo per trattare adeguatamente le complicanze renali ma soprattutto per evitarne altre come, ad esempio, la non corretta somministrazione di molti farmaci, il ricorso a indagini con mezzi di contrasto e le interferenze con altre patologie sistemiche.

È ben noto che già a partire da GFR < 50 mL/min si manifesta la tendenza alla ritenzione di fosforo, radicali acidi, composti azotati, in seguito a un carico dietetico di proteine.

Tutte queste alterazioni possono essere corrette in maniera significativa con un trattamento nutrizionale che riguardi non solo l'introito proteico ma anche il controllo del fosforo, delle calorie del tipo di carboidrati e dei lipidi. Riteniamo quindi necessario abbandonare il termine dieta ipoproteica a favore del termine "trattamento dietetico nutrizionale" (TDN) che offre la possibilità di controllare i parametri uremici e di ritardare, anche per anni, la morte renale e l'entrata del paziente in dialisi.

### Epidemiologia dell'insufficienza renale cronica

Una convenzione internazionale ha permesso di classificare le alterazioni renali suddividendole in 5 stadi (Tab. I) anche se ultimamente si

**Tabella I.** Classificazione DOQI (*The National Kidney Foundation Disease Outcomes Quality Initiative*).

Stadi della malattia renale cronica		
Stadio	Descrizione	GFR mL/min/1,73m <sup>2</sup>
1	Danno renale con GFR normale o ridotto	≥ 90
2	Danno renale con lieve riduzione del GFR	60-89
3	Moderata riduzione del GFR	30-59
4	Importante riduzione del GFR	15-29
5	Insufficienza renale	< 15 o dialisi

#### CORRISPONDENZA

Giuseppe Quintaliani  
 g.quintaliani@yahoo.it

pensa di adottare una classificazione lievemente diversa che tenga in considerazione anche la presenza di proteinuria.

Durante gli anni molti studi hanno segnalato che la prevalenza di alterazioni della funzione renale è in aumento in tutto il mondo.

In uno studio del 2006, la prevalenza dell'insufficienza renale cronica (IRC) in tutti gli stadi era in Olanda del 10,6%<sup>1</sup> e in Norvegia del 10,2%<sup>2</sup>. In Australia nel 2002 la prevalenza di IRC in tutti gli stadi, in un campione di 11.247 individui, era del 16% e, addirittura, dell'11,2% dallo stadio 3 fino alle fasi più avanzate<sup>3</sup>, mentre oggi in Inghilterra<sup>4</sup> la prevalenza si pensa che si attesti intorno al 5% dallo stadio 3 in poi<sup>5</sup>. In Italia il 20% della popolazione ha superato i 65 anni e un interessamento renale con riduzione della funzione è frequente poiché spesso si associa ad altre patologie. Il dato allarmante è che i dati sulla prevalenza sembrano evidenziarne un continuo aumento. In particolare il *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), uno studio epidemiologico che si effettua periodicamente negli USA, ha evidenziato come negli anni tale prevalenza sia in aumento (dall'11 al 13%)<sup>6</sup>. Nel complesso si stima che un qualche danno della funzionalità renale di vario grado (stadi 1-5) colpisca un decimo della popolazione.

La malattia renale cronica (MRC), intesa come una riduzione della funzione renale inferiore a 60 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup> di superficie corporea<sup>7</sup>, sembra quindi interessare circa il 5% della popolazione italiana con incremento progressivo della gravità per fasce d'età. In termini numerici la stima nella popolazione italiana parla di circa 3 milioni di persone potenzialmente affette.

In una notevole parte dei casi questi pazienti subiscono complicazioni cardiovascolari e muoiono, mentre altri, la minoranza, entrano in dialisi.

L'impatto del trattamento sostitutivo, dialisi o trapianto, è massiccio con un ingresso di circa 8000 pazienti ogni anno e con una popolazione in trattamento sostitutivo renale di circa un italiano su mille<sup>8</sup>.

## Fattori associati all'incidenza *de novo* di insufficienza renale cronica

Fattori di rischio sono il fumo di sigaretta, l'obesità ma soprattutto l'ipertensione e il diabete.

Un'analisi della relazione tra pressione arteriosa e incidenza di insufficienza renale in soggetti anziani con ipertensione isolata ha dimostrato che la pressione arteriosa sistolica è un fattore predittivo potente e indipendente di declino della funzione renale negli anziani ipertesi<sup>9</sup>.

Il diabete si è dimostrato un vero e proprio killer per

i reni ed è la prima causa di ingresso in dialisi negli USA con un allarmante trend in aumento (l'incidenza corretta pmp in 10 anni è passata da 148 a 158 con albuminuria presente in circa il 25% dei pazienti)<sup>10</sup>.

Con la progressione dell'insufficienza renale aumenta di pari passo il rischio di complicanze cardiovascolari. È noto infatti che rischio renale e cardiovascolare, se non controllati, si potenziano a vicenda perché hanno in comune molti fattori di rischio, fra i quali la proteinuria, che purtroppo non viene rilevata in maniera sistematica<sup>11</sup>.

Se è vero che la MRC si complica molto frequentemente con una cardiopatia tanto da rappresentare la causa di morte più frequente nel paziente con IRC, sia in trattamento conservativo che sostitutivo, è anche vero che la malattia cardiovascolare, se accompagnata da un'IRC, comporta un rischio maggiore di eventi cardiovascolari, di ospedalizzazione e di morte<sup>12</sup>.

Tale concetto è relativamente nuovo e spesso poco conosciuto anche se gli stessi cardiologi in un editoriale su tale problema concordano che in passato si è data poca importanza al rischio cardiologico dovuto alla nefropatia<sup>13</sup>.

## Imperativo: anticipare la diagnosi

Abbiamo visto quindi quale sia l'importanza di una corretta e precoce diagnosi di IRC. Inoltre, il deterioramento della funzionalità renale è una delle complicanze più subdole e temibili di una serie di patologie di cui le più importanti sono ipertensione e diabete, largamente diffuse in una società progressivamente più anziana.

Prevenire o almeno rallentare il deterioramento della funzione renale, anche nei soggetti con una situazione clinica molto compromessa, allontana nel tempo la necessità di dialisi o trapianto, contrae in modo evidente il costo sociale e personale della malattia con un impatto positivo in termini di qualità della vita dei pazienti affetti da IRC.

Purtroppo molto spesso la diagnosi di IRC viene omessa o non tenuta in debito conto<sup>14-16</sup>, anche se le conseguenze di tale ritardo nella diagnosi possono essere molto serie<sup>17</sup>.

Anticipare la diagnosi, e consigliare una visita nefrologica, è quindi un intervento di "cost effectiveness"<sup>18</sup> ed è cruciale non solo per trattare adeguatamente le complicanze renali ma soprattutto per evitarne altre come, ad esempio, la non corretta somministrazione di molti farmaci (notoriamente da ridurre o da usare con cautela in caso di IRC), il ricorso a indagini con mezzi di contrasto e le interferenze con altre patologie sistemiche.

## La clearance della creatinina

Inquadrare correttamente un paziente che necessita di approfondimento nefrologico permette di anticipare gli interventi in grado di fermare o rallentare la progressione della IRC.

Le linee guida della Società Italiana di Nefrologia (SIN) del 2003 per la terapia conservativa dell'IRC<sup>19</sup> sottolineavano la complessità comunque insita nel trattamento di questi pazienti perché, oltre al riconoscimento precoce della malattia, è necessario individuare i soggetti con progressione rispetto a quelli con una IRC stabile e dovuta forse al solo effetto dell'età, identificare chi ha una progressione più veloce, impostare la prevenzione o il trattamento delle complicanze se già presenti e, infine, quando imprescindibile, avviare senza dilazioni la preparazione adeguata alla terapia dialitica.

L'inquadramento del paziente prende le mosse da misure ripetute della funzione renale, dopo valutazione clinica e di laboratorio.

Le stesse linee guida sottolineano a questo proposito che la valutazione della funzione renale, senza raccolta urinaria nelle 24 ore (soggetta talvolta ad ampi margini di errore), può essere ottenuta con adeguate formule matematiche basate su parametri biochimici e anagrafici che si sono nel tempo sempre più raf-

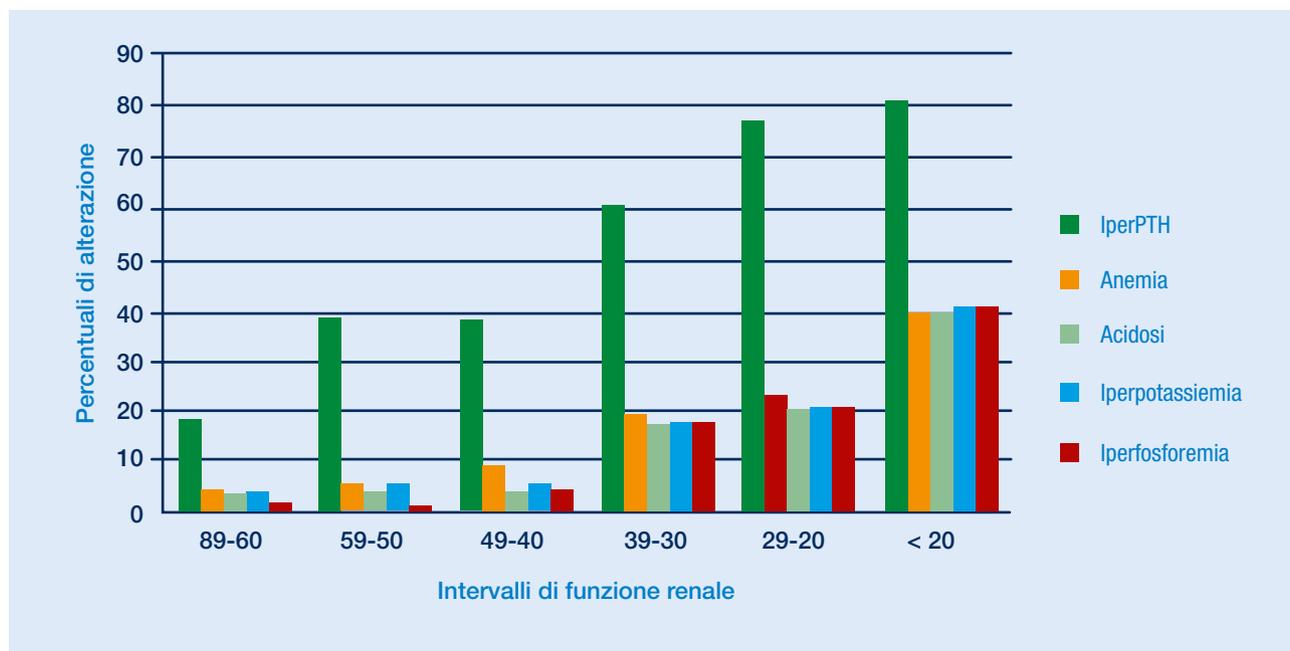
finite, portando a una sempre maggiore sensibilità diagnostica:

- Cockcroft-Gault: stima la clearance basata su creatinemia, età, peso e sesso;
- MDRD 186 e MDRD 175 (derivate dallo studio *Modification of Diet in Renal Disease*): stima il filtrato glomerulare (eGFR) basate su creatinemia, età, sesso;
- CKD-Epi<sup>20</sup>; stima il eGFR basato su creatinemia calibrata, età, sesso.

È da sottolineare che tali formule non sono state validate per una grossa fetta della popolazione e cioè per l'età pediatrica, per i pazienti oltre i 65 anni e per gli obesi. Di conseguenza, ci vuole attenzione a utilizzare in maniera indiscriminata le formule automatizzate per la stima del eGFR, e in tali casi potrebbe essere indispensabile il ricorso a correzioni metodologiche e/o a una corretta e indispensabile raccolta urinaria, magari *overnight*<sup>21 22</sup>.

## I principi del trattamento dietoterapico nell'IRC

È ben noto<sup>23</sup> (Fig. 1) che già a partire da GFR < 50 ml/min si manifesta la tendenza alla ritenzione di fosforo, radicali acidi e composti azotati, in seguito a un carico dietetico di proteine. Fin da questa fase una restri-



**Figura 1.** Livelli di funzione renale (GFR mL/min).

Si nota come le prime alterazioni metaboliche hanno inizio a livelli di GFR intorno a 45 ml/min. L'ultima è l'iperfosforemia che, sebbene molto precoce, viene dapprima compensata dall'aumento del PTH e poi, rivelandosi insufficiente tale compenso, aumenta dopo circa 10 ml/min di filtrato (da Moranne O, Froissart M, Rossert J, et al.; NephroTest Study Group. *Timing of onset of CKD-related metabolic complications.* J Am Soc Nephrol 2009;20:164-71, mod.).

zione proteica può prevenire e/o correggere l'acidosi metabolica, le alterazioni del metabolismo calcio-fosforo, ridurre la resistenza all'insulina e la ritenzione di tossine azotate responsabili anche dell'inappetenza e dell'anoressia uremica<sup>24</sup>.

Tutte queste alterazioni possono essere, appunto, corrette in maniera significativa con un trattamento nutrizionale. Riteniamo quindi necessario abbandonare il termine dieta ipoproteica a favore del termine **"trattamento dietetico nutrizionale" (TDN)**.

La logica del TDN nella terapia conservativa dell'IRC è legata quindi alla possibilità di rispettare meglio l'equilibrio acido-base (in particolare l'acidosi metabolica), di controllare i livelli di urea, potassio e soprattutto fosforo, vero killer cardiovascolare, e paratormone, di mantenere uno stato nutrizionale adeguato in questi pazienti, spesso sottonutriti o comunque malnutriti, e infine di allontanare nel tempo la necessità di terapia sostitutiva.

I presupposti teorici per una modificazione alimentare e dietetica per il trattamento della IRC vengono da molto lontano anche se la prima sistematicizzazione è dovuta, nel 1964, a un lavoro che evidenziava i pregi di una dieta ipoproteica nel trattamento della uremia<sup>25</sup>.

Da allora si sono succeduti molti lavori che hanno sempre confermato un vantaggio del trattamento dietetico rispetto a una dieta libera.

Ricordiamo che secondo varie istituzioni nazionali e internazionali l'introduzione raccomandata di proteine nella popolazione generale è inferiore a 0,9 g/kg di peso corporeo ideale.

La riduzione dell'apporto proteico garantisce anche una riduzione della produzione endogena netta di acidi fissi. Si stima che per ogni grammo di proteine si produce una mmol di idrogenioni. Poiché nella MRC l'acidosi metabolica è spesso presente per un'incapacità del nefrone a conservare e poi a produrre basi, l'aggiunta di radicali acidi con la dieta potrebbe ulteriormente aggravare tale condizione patologica.

Un TDN della MRC non garantisce solo la riduzione dell'introduzione di proteine ma anche di altri nutrienti. Tra questi il più pericoloso e quello che ha un maggiore impatto in termini di complicanze è il fosforo. Infatti tra le diverse manifestazioni patologiche rilevabili in corso di IRC, le alterazioni del metabolismo minerale rappresentano uno dei principali fattori che condizionano la sopravvivenza del paziente uremico. Tale disfunzione è caratterizzata da una serie di alterazioni sierologiche tra cui l'ipocalcemia, l'iperfosforemia e la riduzione della sintesi di 1-25-diidrossivitamina D.

Il fosforo rappresenta quindi un fattore di rischio indipendente di mortalità non solo nei pazienti in emodia-

lisi, dopo aggiustamento per altri fattori di comorbilità<sup>26,27</sup>, ma anche nella popolazione normale<sup>28</sup>.

Il TDN riveste un ruolo importante, in particolare per ciò che concerne l'apporto di fosforo e secondariamente anche di calcio, perché determina una riduzione dell'introito di entrambi gli elementi. Tuttavia, mentre la riduzione del carico di fosforo risulta efficace nel contrastare l'iperparatiroidismo, l'introduzione di calcio può non essere sufficiente, e questo può contribuire all'iperparatiroidismo secondario. Per questo motivo, nei soggetti con MRC è necessario supplementare l'apporto di calcio, generalmente come sale carbonato; questo ha anche l'effetto positivo di contribuire a fornire basi per correggere l'acidosi metabolica e poi di agire anche come chelante intestinale di fosforo, contribuendo all'effetto positivo sul paratormone. In altre parole, la dieta ipofosforica, e per questo anche ipocalcica, permette di concedere più spazio nell'uso di calcio-carbonato (e anche di vitamina D), potendo sfruttare con sicurezza gli effetti positivi del calcio-carbonato.

La ritenzione di fosforo evidente sin dallo stadio 3 dell'IRC ha un ruolo fondamentale nella patogenesi dell'iperparatiroidismo secondario. Il fosforo è un nutriente associato prevalentemente alle proteine di origine animale e si trova in concentrazione elevata nei cibi ad alto tenore proteico (1 g di proteine si associa circa a 13 mg di fosforo): un metodo per ridurre ulteriormente il contenuto dei fosfati con la dieta è quello della bollitura<sup>29</sup>.

Il fosforo è anche contenuto in vari cibi e bevande spesso insospettabili (fosforo nascosto) e particolare attenzione deve essere posta ad alcune bibite come Coca Cola, estratti di brodo, ecc.<sup>30</sup>.

Un ridotto apporto di fosforo con la dieta va quindi raccomandato nel momento in cui la funzione renale si riduce al di sotto di circa 50-60 mL/min, infatti incrementi del fosforo si osservano già in tale fase dell'IRC<sup>31</sup>. Come è possibile vedere dalla Figura 1 i livelli di fosforo elevati sono più tardivi rispetto all'iperparatiroidismo. Ciò significa che il paratormone con il suo effetto fosfaturico, mantiene nella norma i livelli di fosforo fino a circa 10 ml di filtrato dopo l'aumento del PTH.

La restrizione del contenuto proteico con la dieta, dunque, nasce agli albori della nefrologia come trattamento sintomatico dell'uremia per cercare di ridurre i sintomi uremici dovuti alle alterazioni metaboliche e quindi di postporre il più possibile il trattamento dialitico sostitutivo, non sempre disponibile, o la morte del paziente. In epoca successiva, diversi studi sperimentali hanno posto un razionale a questa pratica terapeutica, evidenziando come un carico eccessivo di proteine determini iperfiltrazione glomerulare e quin-

di un deterioramento più rapido del GFR. Di conseguenza, negli anni '80 la dieta ipoproteica è diventata popolare come provvedimento mirato a un rallentamento della progressione della malattia renale cronica. L'interesse prevalente per la relazione tra dieta ipoproteica e progressione dell'IRC, che intanto si era sviluppato, ha oscurato nel tempo le ragioni storiche per cui si è iniziato a utilizzare la dieta ipoproteica nell'IRC, e cioè il controllo dei sintomi uremici secondari all'accumulo dei prodotti del catabolismo proteico e la prevenzione della malnutrizione associata al catabolismo proteico, presenti nelle fasi avanzate dell'uremia. Dopo la pubblicazione di numerosi lavori, molte meta-analisi hanno permesso di accertare che il trattamento dietetico ipoproteico nell'IRC e nei soggetti non diabetici è in grado di avere comunque risultati positivi sull'evoluzione della malattia renale.

Cochrane, le cui pubblicazioni sono considerate estremamente attendibili e che sono spesso la base delle varie linee guida, ha stimato che un trattamento ipoproteico è in grado di avere un successo del 31% nel ridurre la morte renale<sup>32</sup>. Tale trattamento risulta anche avere una forte efficacia in quanto il numero di pazienti da trattare con una dieta ipoproteica (NNT) per evitare una morte renale è risultato mediamente 17. Tale dato risulta particolarmente rilevante se paragonato ai risultati ottenuti in altri importanti studi clinici (4S: NNT = 50; WOSCOPS: NNT = 200) e ne rinforza l'aspetto farmaco-economico.

In nessuna delle meta-analisi a cui abbiamo accennato si è potuto confermare che l'utilizzo della dieta ipoproteica rallenti, in effetti, la progressione della malattia renale come suggerito dai modelli sperimentali; è stato invece confermato, in assenza di peggioramenti dello stato nutrizionale, ciò che è noto da tempo, *la possibilità di controllare i parametri uremici, ma soprattutto è stata confermata la possibilità di ritardare anche per anni la morte renale e l'entrata del paziente in dialisi*. Quindi abbiamo due concetti fondamentali come la progressione della malattia renale e la morte renale. La dieta ipoproteica sembra molto efficace nella riduzione della morte renale ma la principale critica che viene sollevata è che possa causare malnutrizione.

È necessario a questo punto ricordare alcuni principi fondamentali che permettono la "sicurezza nutrizionale" della dieta ipoproteica. Poiché uno dei cardini del TDN è appunto la riduzione dell'apporto di proteine, per impedire la malnutrizione è necessario mantenere il bilancio azotato in equilibrio. Nel paziente non diabetico, tre sono i punti essenziali e irrinunciabili:

1) *garantire un adeguato apporto di aminoacidi essenziali*: quindi bisogna garantire l'apporto di alimenti con proteine ad alto valore biologico o sod-

disfare il principio della complementarità delle proteine o ricorrere a supplementazioni di aminoacidi essenziali e cheto analoghi in diete fortemente ipoproteiche;

2) *garantire un adeguato apporto calorico*: quindi si deve prescrivere diete a elevato apporto energetico (30-35 Kcal/kg/d), e istruire il paziente ad aumentarlo, ad esempio in caso di incremento dell'attività fisica che deve sempre essere incentivata, o di sensazione di fame; in questi casi, al di là della quota prescritta, il paziente non solo "può" ma "deve" aumentare l'apporto energetico, utilizzando naturalmente gli alimenti consentiti quali l'olio, lo zucchero e tutto ciò che è alimento aproteico;

3) *correggere l'acidosi metabolica*: anche se vengono correttamente rispettati i primi due punti, la presenza di acidosi metabolica non corretta innesca meccanismi fisiopatologici che inevitabilmente conducono a ipercatabolismo proteico e bilancio negativo dell'azoto. Infatti in caso di acidosi metabolica si ha aumento del catabolismo proteico e di aminoacidi muscolari, resistenza all'insulina, riduzione della sintesi proteica e quindi malnutrizione proteica. La bicarbonatemia è un parametro irrinunciabile per un corretto management nutrizionale del paziente con insufficienza renale; per questo sono raccomandati valori superiori ai 22 mEq/L.

Nel paziente diabetico si aggiunge una quarta condizione, rappresentata da un *ottimale controllo glicometabolico*. Infatti, uno scarso controllo glicometabolico limita l'utilizzazione netta dell'azoto e quindi potrebbe favorirne un bilancio negativo.

Il problema dell'aderenza alla prescrizione dietetica certamente rimane il tallone d'Achille del TDN dell'insufficienza renale cronica. Un aspetto di primaria importanza è che, come evidenziato in tutti i trial sull'argomento, tra cui il MDRD, il difetto di aderenza alla prescrizione nutrizionale è di tipo complesso, dove i pazienti tendono ad assumere una maggiore quantità di proteine rispetto alla prescrizione (e dunque praticamente mai oltrepassano in basso i livelli di sicurezza), mentre quasi sempre assumono una quantità di calorie assolutamente inadeguata per difetto. Quindi, molto spesso l'introito di energia è basso anche in presenza di adeguato/elevato introito di proteine e di conseguenza si può avere malnutrizione con un introito proteico adeguato (cioè maggiore di 0,6 g/kg) se in presenza di introito energetico insufficiente.

Seguire con aderenza una dieta ipoproteica è certamente oneroso per la difficoltà a rinunciare ad alcuni alimenti abituali (vanno ridotti in maniera importante i formaggi soprattutto quelli stagionati) e anche per la difficoltà di conciliare questo nuovo regime alimentare con le proprie abitudini lavorative e sociali (Tab. II).

Tuttavia, è possibile ottenere un'elevata adesione alla terapia prescritta quando si ottiene la comprensione e la soddisfazione del paziente<sup>33</sup>. Come in altre malattie croniche, i fattori psicosociali, piuttosto che i fattori socio-demografici, sono i determinanti più importanti della compliance e l'inadeguata comunicazione sanitario-paziente è una concausa della bassa compliance. In altre parole, se il medico prescrittore e il/la dietista che prepara e somministra il TDN non sono convinti dell'efficacia e, soprattutto, della praticabilità della dieta ipoproteica, i risultati saranno scadenti; uno staff costituito da medico convinto (e disponibile) e dietista altrettanto convinto e disponibile raggiunge, invece, buoni risultati<sup>34</sup>.

## Monitoraggio introiti nutrizionali e stato di nutrizione (Tab. III)

Il rischio di malnutrizione nei pazienti con IRC avanzata non è in discussione e quindi vi è un assoluto bisogno di sorveglianza e monitoraggio durante una dieta ipoproteica in IRC. Il monitoraggio nutrizionale previene e comunque svela precocemente queste anomalie alimentari, riducendo il rischio di malnutrizione; infatti, in tutti gli studi clinici sulle diete ipoproteiche in cui era previsto un controllo degli introiti nutrizionali, non si sono osservate alterazioni nutrizionali nei gruppi a dieta ipoproteica, anche la più rigorosa. Una recente review che analizzava 14 studi, condotti su 666 soggetti con IRC avanzata in corso di dieta ipoproteica, ha concluso che non vi sono evidenze che la dieta ipoproteica comprometta la composizione corporea in pazienti con insufficienza renale di grado avanzato<sup>35</sup>.

**Tabella II.** Fattori determinanti una buona aderenza al TDN<sup>33</sup>.

<b>Fattori psico-sociali</b>
Maggiore conoscenza ed esperienza
Maggiore attitudine alla dieta
Maggiore supporto sociale
Dieta interferisce meno con attività sociali
Maggiore soddisfazione con la dieta
Auto-percezione come efficace aderenza
<b>Fattori comportamentali</b>
Più frequente auto-controllo intake proteine
Più feedback su auto-controllo intake e dati biochimici
Meno modifiche intake proteine, telefonate dietista, controlli peso esami
Maggiore varietà cibi aprotici
Maggiore varietà cibo
Più indicazioni aumento energia

**Tabella III.** Monitoraggio nutrizionale in CKD.

<b>Ogni 1-2 mesi</b>
Peso, variazione peso, BMI
Siero: <i>azoto, creatinina, sodio, potassio, calcio, fosforo, bicarbonati, albumina</i>
Sangue: <i>emoglobina</i>
Urine 24 ore: <i>azoto, creatinina, sodio, fosforo, proteine</i>
nPNA
<b>Ogni 3-6 mesi</b>
Siero: <i>pre-albumina, PCR, colesterolo, colesterolo HDL, ferro, transferrina, trigliceridi</i>
SGA
<b>Ogni 6-12 mesi</b>
Interviste dietetiche e/o diari alimentari
Antropo-plicometria (semplificata: circonferenza braccio e plica tricipitale)

Il TDN, secondo le linee guida del 2008, dovrebbe essere iniziato allo stadio 4-5, cioè per valori di GFR < 30 mL/min, anche se la riduzione di proteine, fosforo e sodio è consigliata già negli stadi più precoci (2 o 3 DOQI). Se però la proteinuria è elevata, se la progressione di nefropatia è > 5 ml/min/anno, o in presenza di diabete e di compenso metabolico insoddisfacente, il TDN può essere avviato fin dallo stadio 3. Anche in caso di pazienti in cui sia difficile ottenere una compliance dietetica accettabile è possibile passare a una dieta ipoproteica con prodotti aprotici.

Un documento di consensus dell'*International Advisory Board*<sup>36</sup> sulla terapia nutrizionale delle nefropatie ha schematizzato la modulazione dell'apporto proteico in funzione dello stadio della MRC (Tab. IV). Fin dagli stadi iniziali (CKD I-II) è utile la "normalizzazione" dell'apporto proteico (cioè uguale al RDA [*Recommended Dietary Allowance*] di 0,8 g/kg/die), poi dallo stadio III ci può essere indicazione alla restrizione proteica 0,6 g/kg/d fino ad arrivare a stadi più avanzati in cui può essere utile ricorrere a una restrizione fino a 0,3 g/kg/d in funzione della gravità dell'insufficienza renale. Lo schema è limitato alle modificazioni dell'apporto proteico anche perché rappresentano la condizione necessaria, anche se non sufficiente, alla contemporanea e proporzionale riduzione dell'apporto di fosforo e di sodio, elementi qualificanti il TDN del paziente con insufficienza renale cronica.

## Le caratteristiche di una dieta

Nella Tabella V vengono riportate le linee guida italiane e internazionali sul TDN nell'IRC. Come è possibile notare, le linee guida americane so-

**Tabella IV.** Terapia nutrizionale proposta sulla base dello stadio CKD <sup>36</sup>.

1.	In stadio 2, "normalizzazione" dell'apporto di proteine, sodio, fosforo e adeguatezza dell'apporto calorico. Apporto proteico raccomandato equivalente al RDA (0,8 g/kg/die), che copre il fabbisogno del 97,5% della popolazione generale
2.	In stadio 3-5, dieta ipoproteica-ipofosforica con proteine animali: 0,6 g/kg di peso ideale di proteine, di cui 0,4 g/kg ad alto valore biologico (carni, pesce, albume), e 500-700 mg di fosforo, con esclusione dei latticini. Uso di pane, pasta e altri prodotti aproteici. Apporto calorico di 30-35 Kcal/kg/die e apporto controllato di sodio (2-5 g di sale, secondo necessità)
3.	In stadio 5, dieta fortemente ipoproteica-ipofosforica: 0,3 g/kg di peso ideale di proteine esclusivamente vegetali, e 300-400 mg di fosforo, con supplementazione di aminoacidi essenziali e chetoanaloghi (0,1 g/kg/die, equivalente a 1 compressa ogni 5 kg di peso corporeo), calcio carbonato, e ferro e vitamina B12 se necessari. Uso di pane, pasta e altri prodotti aproteici. Apporto calorico di 30-35 Kcal/kg/die e apporto controllato di sodio (2-5 g di sale, secondo necessità). In caso di indisponibilità o di scarsa aderenza all'utilizzo dei prodotti aproteici, in alternativa o in alternanza con la dieta ipoproteica-ipofosforica standard in stadio 3-4 (vedi punto 2), si può usare: vedi punto 4
4.	Dieta ipoproteica (0,7 g/kg/die) ipofosforica vegetariana, con proteine complementari (cereali e legumi). Apporto calorico di 30-35 Kcal/kg/die e apporto controllato di sodio (2-5 g di sale, secondo necessità). Supplementazione con calcio carbonato, e con ferro e vitamina B12 se necessari

no più severe di quelle italiane, infatti la quota di proteine è lievemente inferiore: 0,6 (con aumento a 0,75 in caso di intolleranza), rispetto a 0,7. L'intolleranza o non compliance è un concetto importante in quanto nel mondo anglosassone, come in molti altri paesi, non c'è la disponibilità di prodotti aproteici e quindi la dieta risulta monotona e difficile da eseguire per lunghi periodi. In Italia la disponibilità di cibi aproteici permette di variare i pasti, di continuare le proprie abitudini mediterranee con uso di pane e pasta (non si rinuncia, ad esempio, alla matriciana con ottimi risultati in termini di compliance) (Tab. VI) <sup>37 38</sup>.

La dieta ipoproteica richiede però un'attenta impostazione, da decidere non soltanto in base a parametri clinici e di laboratorio, ma anche un'esauriente negoziazione con il paziente. Attualmente, sono disponibili in Italia e rimborsati in quasi tutte le regioni prodotti ipoproteici (pasta, farina, derivato lattiero-ca-

seario, pane e sostituti, biscotti e merende), in grado di andare incontro alle abitudini alimentari tipiche del nostro Paese senza sovraccaricare di proteine e soprattutto di fosforo.

Gli alimenti a ridotto contenuto proteico sono considerati alimenti a fini medici speciali e rientrano nel campo di applicazione del D.L. 111/1992. In ambito europeo è stata emanata una direttiva specifica per gli alimenti destinati a fini medici speciali (1999/21/CE) recepita con regolamento di attuazione anche in Italia (DPR 20/3/2002). Tale direttiva non definisce i requisiti compositivi ma unicamente dei criteri di inclusione e di etichettatura dei prodotti. Esiste una regola non scritta che identifica come aproteici i prodotti con contenuto proteico < 1,0% e come ipoproteici quelli a contenuto proteico < 2,0%. Per i minerali (P, Na, K) non ci sono indicazioni particolari. Il ridotto contenuto proteico ha comunque come conseguenza anche il limitato apporto di fosfati, tirosina e fenilalanina. I principali alimenti a ridotto contenuto proteico (come intesi in termini legislativi) sono analoghi dei farinacei di uso corrente (pasta, pane e sostituti del pane, farina, prodotti dolciari, ecc.) privati di gran parte della quota proteica. Nella formulazione di questi alimenti la problematica principale è rappresentata dalla sostituzione della farina di frumento (contenente glutine) con altri amidi privi di glutine (mais, riso, tapioca, patata). L'assenza del glutine comporta scarse doti di lievitazione e scarsa tenuta in cottura; gli alimenti aproteici presentano infatti differente sapidità, consistenza, mancanza di aromi caratteristici (limitata reazione di Maillard), colore tendenzialmente chiaro (limitata reazione di Maillard). La compliance alla dietoterapia prescritta rappresenta un'importante criticità. Dalla Cochrane Review del 2007 è tuttavia emerso un miglioramento della compliance negli ultimi anni

**Tabella V.** Linee Guida DOQI e italiane.

<b>National Kidney Foundation K-DOQI 2006</b>
Dieta ipoproteica 0,6 g/kg/die a partire da GFR < 20 mL/min Per chi non tollera tale trattamento si propone 0,75 g/kg/die
<b>Linee guida italiane</b>
Composizione della dieta suggerita nei pazienti con insufficienza renale:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• proteine 0,7 g/kg/peso ideale (75% ad alto valore biologico)</li> <li>• glucidi 60% delle calorie (zuccheri complessi, alimenti a basso indice glicemico)</li> <li>• lipidi 30% delle calorie (rapporto ac. grassi polinsaturi: saturi &gt; 1,2; col. 300-350 mg/die)</li> <li>• calorie &gt; 35 Kcal/kg peso ideale/die</li> <li>• potassio introito libero per GFR &gt; 10 mL/min</li> <li>• per il fosforo si propone 8-10 mg/kg peso corporeo ideale</li> </ul>

**Tabella VI.** Domande e risposte sintetiche al TDN nella IRC.

<b>Punti fondamentali</b>
<b>1) Si deve effettuare un trattamento dietetico nella IRC?</b>
Sicuramente sì; non solo ipoproteico per ritardare la morte renale, ma anche per ridurre la fosforemia, l'acidosi e per fornire energia sufficiente
<b>2) Quando si deve iniziare?</b>
Le alterazioni metaboliche della IRC iniziano intorno a 50-40 mL/min di eGFR. È necessario quindi iniziare subito a educare il paziente all'assunzione controllata di alimenti. Sotto i 30 mL/min di eGFR filtrato diventa obbligatorio un trattamento basato sulle indicazioni delle linee guida. In casi specifici può essere opportuno l'inizio del TDN già a partire da un eGFR < 60 ml/min
<b>3) Sono indispensabili gli alimenti proteici?</b>
Indispensabili no, ma spesso sono l'unica possibilità per fornire molte calorie e poche proteine e soprattutto poco fosforo. Non è facile effettuare dei trattamenti senza questi alimenti anche perché in loro assenza l'alimentazione sarebbe monotona, poco varia, con conseguente riduzione della compliance. La disponibilità di pane e pasta permette la conservazione delle abitudini alimentari e l'adozione, in pratica senza alcuna limitazione, di tutti i tipi di primi piatti, anche i più gustosi. Solo così si può ragionevolmente sperare che il paziente segua le indicazioni
<b>4) Bastano dei semplici schemi di dieta per ottenere un buon risultato?</b>
Probabilmente no a meno di pazienti molto anziani. Gli schemi dietetici devono essere basati sulle abitudini alimentari, non debbono proibire nessun alimento che eventualmente viene ridotto in quantità e in frequenza di assunzione, e dovrebbero prevedere menu giornalieri in grado di soddisfare gli introiti senza ricorrere alle sostituzioni che sono tarate necessariamente solo su un nutriente
<b>5) Chi deve somministrare la dieta?</b>
Il dietista è il professionista deputato, su prescrizione medica, a somministrare la dieta. Al dietista spetta il compito di valutare abitudini alimentari e stato di nutrizione segnalando al medico eventuali anomalie. Al dietista spetta il compito di rendere vario, gustoso e praticabile il trattamento dieto-terapico
<b>6) È necessario fare la dieta anche nel paziente anziano?</b>
Probabilmente nel paziente anziano alcuni nutrienti possono essere meno ristretti. La cosa fondamentale e assolutamente necessaria è assicurare sempre un adeguato introito calorico e di liquidi. Le poche calorie sono il vero problema della dieta nell'anziano inducendo quadri di malnutrizione

grazie al miglioramento della palatabilità dei prodotti a proteici e a un approccio supportato da maggiori informazioni e condiviso con il paziente<sup>37</sup>.

A ogni paziente IRC dovrebbe essere fornito, previa valutazione dello stato di nutrizione e raccolta delle abitudini alimentari, un piano nutrizionale quotidiano che non sia carente dal punto di vista calorico, per non indurre malnutrizione o, peggio, iponutrizione, e deve essere attentamente calibrato nell'introito di proteine animali o vegetali, fosforo, sodio, lipidi insaturi/saturi, glucidi. Infatti l'uso delle sostituzioni può portare a squilibri dovuti alla difficoltà di calcolare esattamente le equivalenze di tutti i nutrienti.

L'intervento quindi di un dietologo o di un dietista è fondamentale come la valutazione dietologico-nutrizionale.

Basilare è quindi non solo un attento follow-up periodico (almeno ogni 6 mesi), ma anche il ricorso a dietisti esperti in malattie renali come più volte sottolineato da varie organizzazioni e recepito anche dalla SIN<sup>39</sup> sia sugli standard dei centri di dialisi che nel percorso di accreditamento certificazione dell'IRC. Purtroppo la presenza di dietisti in tutto il territorio è quanto mai deficitaria<sup>40</sup>.

## Terapia sostitutiva: come ridurre i costi

Le ricadute, dal punto di vista economico, sono state ampiamente quantificate: già nel 2007, era stato calcolato che l'impegno finanziario italiano soltanto per la malattia renale allo stadio terminale (stadio 5) risultava pari all'1,8% della spesa totale per la sanità<sup>41</sup>. Una review sui costi della nutrizione nell'IRC faceva notare che, secondo stime del CENSIS, la spesa annuale fosse oltre 39 mila euro/paziente/anno e che, seppur modesta, una parte risultava a carico delle famiglie.

Considerando inoltre che l'età media dei nuovi pazienti in dialisi è in aumento, procrastinare la dialisi con un trattamento conservativo adeguato avrebbe un doppio scopo: consentire una migliore qualità di vita ai pazienti nel periodo libero dalla dialisi e ridurre il tempo a cui un paziente sarebbe sottoposto a dialisi (per motivi anagrafici) rendendo quindi il trattamento meno oneroso per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e più sopportabile dal paziente e dai caregiver<sup>42</sup>. Nel 2010<sup>43</sup>, uno studio statunitense evidenziava che rispetto alla media Medicare, la terapia con-

servativa dell'IRC risultava essere superiore di circa 3 volte e di circa 10 volte per la dialisi.

Nel 2010, il gruppo di Brescia <sup>44</sup>, ha dimostrato che, seguendo per 3 anni 57 pazienti, di età  $\geq 70$  anni, con GFR 5-7 mL/min (stadio 5), suddivisi in modo random a ricevere dialisi o una dieta supplementata a bassissimo contenuto proteico, non solo si riusciva a ridurre il momento di ingresso in dialisi ma il risparmio ottenuto nel gruppo dieta rispetto al gruppo dialisi era pari a 21.180 euro/paziente nel primo anno, 6.500 euro/paziente nel secondo anno e 682 euro/paziente nel terzo anno.

Questo calo del risparmio nel gruppo dieta era attribuibile al progressivo anche se graduale e più lento accesso di tali pazienti alla dialisi. Estrapolando però tali dati all'intera situazione italiana, che vede ogni anno 8 mila nuovi dializzati, un quarto dei quali ha caratteristiche simili a quelle di pazienti esaminati nello studio di Brescia, la riduzione dei costi ottenibile con una sVLPD (*supplemented Very-Low-Protein Diet*) sarebbe pari a 26-33 milioni di euro/anno.

Inoltre, come abbiamo visto, la letteratura è concorde nell'utilizzo del TDN per ritardare l'ingresso in dialisi. Se solo si potesse ritardare di circa 6 mesi l'inizio della terapia dialitica i risparmi annuali sarebbero enormi. Il perno della terapia dell'IRC risiede non soltanto nella gestione attenta delle patologie spesso compresenti (ipertensione e diabete prima di tutte), ma anche e soprattutto nell'introduzione ragionata di un supporto fondamentale: il TDN (Tab. IV).

Le conclusioni non possono che essere a favore di un TDN ben prescritto e ben eseguito <sup>45</sup>. Non c'è motivo per non effettuare un TDN adeguato <sup>46</sup> e affidiamo alla Tabella finale alcune considerazioni riassuntive su quanto esposto (Tab. VI).

## Bibliografia

- 1 Aththobari J, Brantsma AH, Gansevoort RT, et al.; PRE-  
END study group. *The effect of statins on urinary albumin excretion and glomerular filtration rate: results from both a randomized clinical trial and an observational cohort study.* *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3106-14.
- 2 Hallan SI, Coresh J, Astor BC, et al. *International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk.* *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2275-84.
- 3 Chadban SJ, Briganti EM, Kerr PG, et al. *Prevalence of kidney damage in Australian adults: The AusDiab kidney study.* *J Am Soc Nephrol* 2003;14(7 Suppl 2):S131-8.
- 4 Hallan SI, Stevens P. *Screening for chronic kidney disease: which strategy?* *J Nephrol* 2010;23:147-55.
- 5 Hallan SI, Dahl K, Oien CM, et al. *Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross sectional health survey.* *BMJ* 2006;333:1047.
- 6 Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. *Prevalence of chronic kidney disease in the United States.* *JAMA* 2007;298:2038-47.
- 7 Zoccali C, Cancarini G. *La prevenzione della malattia renale cronica: un problema centrale della missione della nefrologia.* [http://www.sin-italy.org/Governo\\_Clinico/CKD/prevenzione\\_malattia\\_renale.pdf](http://www.sin-italy.org/Governo_Clinico/CKD/prevenzione_malattia_renale.pdf)
- 8 *Registro Italiano Dialisi e Trapianto.* <http://www.sin-ridt.org/sin-ridt.org.htm>
- 9 Young JH, Klag MJ, Muntner P, et al. *Blood pressure and decline in kidney function: findings from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP).* *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2776-82.
- 10 de Boer IH, Rue TC, Hall YN, et al. *Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States.* *JAMA* 2011;305:2532-9.
- 11 Degli Esposti L, Saragoni P, Buda S, et al. *Awareness of albuminuria in an Italian population-based cohort of patients treated with hypoglycemic drugs.* *J Nephrol* 2011 Jul 6.
- 12 Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. *Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization.* *N Engl J Med* 2004;351:1296-305.
- 13 Ruilope LM, van Veldhuisen DJ, Ritz E, et al. *Renal function: the cinderella of cardiovascular risk profile.* *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1782-7.
- 14 Minutolo R, De Nicola L, Mazzaglia G, et al. *Detection and awareness of moderate to advanced CKD by primary care practitioners: a cross-sectional study from Italy.* *Am J Kidney Dis* 2008;52:444-53.
- 15 Gentile G, Postorino M, Mooring RD, et al. *Estimated GFR reporting is not sufficient to allow detection of chronic kidney disease in an Italian regional hospital.* *BMC Nephrol* 2009;10:24.
- 16 Leoncini G, Deferrari G, Pontremoli R, et al. *Chronic kidney disease in the hypertensive patient: an overview of the I-DEMAND study.* *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2011;18:31-6.
- 17 Quintaliani G, Gambirasio C, Strippoli G. *Are there differences in the treatment of kidney patients if they are admitted to general medicine vs nephrology units? Yes, and they are significant.* *G Ital Nefrol* 2010;27:10-9.
- 18 Black C, Sharma P, Scotland G, et al. *Early referral strategies for management of people with markers of renal disease: a systematic review of the evidence of clinical effectiveness, cost-effectiveness and economic analysis.* *Health Technology Assessment* 2010;14:1-184.
- 19 Cianciaruso B, coordinatore. *Linee guida per la terapia conservativa dell'insufficienza renale cronica.* *G Ital Nefrol* 2003;20(S-24):S48-60.
- 20 Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. for the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). *A new equation to estimate glomerular filtration rate.* *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.
- 21 *Raccomandazioni SIN-SIBIOC e SIMEL per la valutazione del filtrato glomerulare.* [http://www.sin-italy.org/Comunicazioni/comunicazioni/2008/2008\\_12\\_15b.asp](http://www.sin-italy.org/Comunicazioni/comunicazioni/2008/2008_12_15b.asp)
- 22 Cirillo M. *Razionale, pregi e difetti della stima della filtrato glomerulare: equazione Cockcroft-Gault ed equazione MDRD.* *G Ital Nefrol* 2009;26:310-7
- 23 Moranne O, Froissart M, Rossert J, et al. *Timing of on-*

- set of CKD-related metabolic complications. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:164-71.
- <sup>24</sup> Cianciaruso B, Pota A, Pisani A, et al. *Metabolic effects of two low protein diets in chronic kidney disease stage 4-5--a randomized controlled trial.* *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:636-44.
- <sup>25</sup> Giovannetti S, Maggiore Q. *Treatment of uræmia.* *Lancet* 1965;286:340-1.
- <sup>26</sup> Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, et al. *Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study.* *Am J Kidney Dis* 1998;31:607-17.
- <sup>27</sup> Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al. *Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis.* *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2208-18.
- <sup>28</sup> Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS, et al. *Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community.* *Arch Intern Med* 2007;167:879-85.
- <sup>29</sup> Cupisti A, Comar F, Benini O, et al. *Effect of boiling on dietary phosphate and nitrogen intake.* *J Ren Nutr* 2006;16:36-40.
- <sup>30</sup> Cupisti A, D'Alessandro C. *The impact of known and unknown dietary components to phosphorus intake.* *G Ital Nefrol* 2011;28:278-88.
- <sup>31</sup> Hsu CY, Chertow GM. *Elevations of serum phosphorus and potassium in mild to moderate chronic renal insufficiency.* *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1419-25.
- <sup>32</sup> Fouque D, Laville M. *Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults.* *Cochrane Database of Syst Rev* 2009;(3):CD001892.
- <sup>33</sup> Milas NC, Nowalk MP, Akpele L, et al. *Factors associated with adherence to the dietary protein intervention in the Modification of Diet in Renal Disease Study.* *J Am Diet Assoc* 1995;95:1295-300.
- <sup>34</sup> Bellizzi V, De Nicola L, Di Iorio B. *Restriction of dietary protein and long-term outcomes in patients with CKD.* *Am J Kidney Dis* 2009;54:183-4.
- <sup>35</sup> Eyre RD, Attman PO. *Protein restriction and body composition in renal disease.* *J Renal Nutr* 2008;18:167-86.
- <sup>36</sup> 4<sup>th</sup> International Advisory Board Meeting for Ketosteril, Marseilles, France, June 15-16, 2008.
- <sup>37</sup> Cupisti A. *Definition of the nutritional therapy in the conservative treatment of chronic kidney disease.* *G Ital Nefrol* 2008;25(Suppl 42):S35-8.
- <sup>38</sup> Aparicio M, Cano NJ, Cupisti A, et al. *Keto-acid therapy in predialysis chronic kidney disease patients: consensus statements.* *J Ren Nutr* 2009;19(5 Suppl):S33-5.
- <sup>39</sup> *La rete nefrologica italiana: rilevazioni e indicazioni – SIN.* [http://www.sin-italy.org/pdf/comunicazioni/2007/rete\\_nefrologica.pdf](http://www.sin-italy.org/pdf/comunicazioni/2007/rete_nefrologica.pdf)
- <sup>40</sup> Bellizzi Brunori G, Minutolo R, Conte G, et al. *Assessment of nutritional practice in Italian chronic kidney disease clinics: a questionnaire-based survey.* *J Ren Nutr* 2010;20:82-90.
- <sup>41</sup> Pontoriero G, Pozzoni P, Del Vecchio L, et al. *International Study of Health Care Organization and Financing for renal replacement therapy in Italy: an evolving reality.* *Intl J Health Care Finance Econ* 2007;7:201-5.
- <sup>42</sup> Quintaliani G. *Socioeconomic aspects of dialysis treatment.* *G Ital Nefrol* 2008;25(Suppl 42):S50-3.
- <sup>43</sup> Trivedi H. *Cost implications of caring for chronic kidney disease: are interventions cost-effective?* *Adv Chronic Kidney Dis* 2010;17:265-70.
- <sup>44</sup> Scalone L, Borghetti F, Brunori G, et al. *Cost-benefit analysis of supplemented very low-protein diet versus dialysis in elderly CKD5 patients.* *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:907-13.
- <sup>45</sup> Cianciaruso B, Bellizzi V, Brunori G, et al. *Low-protein diet in Italy today: the conclusions of the Working Group from the Italian Society of Nephrology.* *G Ital Nefrol* 2008;25(Suppl 42):S54-7.
- <sup>46</sup> Mitch WE, Remuzzi G. *Diets for patients with chronic kidney disease, still worth prescribing.* *J Am Soc Nephrol* 2004;15:234-7.

**Evasio Pasini**

Fondazione "S. Maugeri" IRCCS,  
Centro Medico di Lumezzane (BS)

**PAROLE CHIAVE**

Metabolismo cellulare, patologie croniche,  
sarcopenia, terapia nutrizionale, coenzima Q10

## Integrazione metabolica nelle malattie croniche: necessità clinica tra mito e realtà

### Introduzione

Si parla molto di *integrazione nutrizionale*, la cosiddetta "supportive care" degli autori anglosassoni, e ogni giorno nei nostri ambulatori abbiamo a che fare con nuove proposte terapeutiche di integratori con ingredienti che vanno dalle vitamine agli acidi grassi, dagli aminoacidi agli enzimi vegetali, dai minerali ai probiotici e alle fibre. Una scelta ragionata è alquanto difficile poiché dietro a queste proposte spesso ci sono studi con scarse o nulle evidenze scientifiche di supporto.

Tuttavia è a tutti noto che una carenza di micronutrienti può causare disturbi o patologie anche importanti, ed è altrettanto vero che tale carenza deve essere diagnosticata dal medico tramite specifici approfondimenti diagnostici ed esami di laboratorio e non semplicemente sospettata a seguito di spinte pubblicitarie. Ultimamente, infatti, è sempre più diffusa una pubblicità martellante che spinge al consumo di integratori vitaminico/minerali sulla base del semplice sospetto che ogni vago disturbo del paziente, in particolare se caratterizzato da stanchezza o apatia, sia dovuto a carenza di qualche micronutriente. Ma se questa carenza, una volta diagnosticata, è tale da richiedere un'integrazione metabolica con supplementi nutrizionali, il medico dovrà essere in grado di identificare forme, dosaggi, modi e tempi di assunzione.

*Il nostro compito, in qualità di operatori della salute, è quello di evidenziare precocemente le condizioni in cui l'integrazione nutrizionale deve essere instaurata, al fine di migliorare il metabolismo energetico mantenendo un'adeguata carica cellulare di ATP, che è la condizione essenziale per garantire le migliori condizioni di vita dei nostri pazienti.*

Tuttavia sorge una domanda spontanea: "ma quando sono identificate condizioni di malnutrizione e verificato che un'integrazione sia effettivamente necessaria, quali prodotti vanno utilizzati e perché?"

Questo articolo vuole aiutare a identificare chi potrebbe trarre beneficio da un'integrazione nutrizionale e in quali condizioni sarebbe necessaria, senza incorrere in abusi spesso del tutto inutili.

Numerosi studi, condotti negli ultimi anni per valutare le abitudini alimentari e lo stato di nutrizione della popolazione, hanno dimostrato che un'alimentazione corretta è in grado di fornire tutti i nutrienti in quantità adeguate e può condizionare in senso positivo l'andamento dell'invecchiamento nonché modulare la qualità di vita dei pazienti. Di

**CORRISPONDENZA**

evpasini@gmail.com

pari passo, esistono altrettante evidenze scientifiche riguardanti le correlazioni tra malattie cronic-degenerative e la nutrizione, con particolare riguardo ai processi metabolici che sono alla base della produzione di energia, elemento fondamentale per mantenere in vita le cellule dell'organismo. È importante quindi per tutti noi operatori sanitari poter individuare precocemente chi potrà trarre beneficio da un approccio nutrizionale adeguato e soprattutto riuscire a intervenire, oltre che sulla malattia con specifici farmaci, anche sul mantenimento del metabolismo energetico cellulare per garantire la miglior risposta alle terapie e migliorare la qualità di vita dei nostri pazienti.

## Inquadramento del problema

Molte malattie croniche (scompenso cardiaco, BPCO, insufficienza renale, ecc.) così come alcune patologie acute (traumi, infezioni, ecc.), o anche semplici condizioni parafisiologiche come l'invecchiamento, sono caratterizzate da profonde alterazioni metaboliche e strutturali a livello cellulare<sup>1</sup>. In queste malattie le terapie farmacologiche standard, utilizzate sulla base di linee guida internazionali, sono indirizzate soprattutto al ripristino delle condizioni emodinamiche, ventilatorie, escretorie, elettrofisiologiche e neuro-ormonali di base senza incidere minimamente sulle necessità metaboliche cellulari, in particolare quelle muscolari. Un corretto approccio terapeutico in queste condizioni dovrebbe prendere in considerazione l'impiego di sostanze che, in maniera sinergica con la terapia standard, siano in grado di correggere i difetti metabolici sottostanti e ripristinare le necessità energetiche della cellula.

Questo aspetto risulta estremamente importante nelle cellule muscolari. Infatti, i muscoli sono tra i primi organi, o sistemi, a subire il grave danno causato dalle alterazioni metaboliche. Tali alterazioni riguardano infatti i meccanismi alla base della regolazione del metabolismo muscolare e possono causare, se si protraggono nel tempo, una vera perdita di massa muscolare (*sarcopenia*) nonché alterazioni importate del metabolismo generale dell'individuo.

Sovente, l'unica spia di queste alterazioni che il paziente riferisce è un persistente *senso di stanchezza*, definito anche "*fatigue*", che influisce in maniera determinante sulla capacità lavorativa ed è caratterizzato da una minore efficienza della risposta agli stimoli. Tale condizione è quasi sempre misconosciuta o non identificata in tempi utili.

La realtà è che non curate nelle fasi iniziali, queste situazioni vengono spesso identificate solo nelle loro fasi terminali quando è maggiormente evidente la condizione di *danno metabolico*.

*Il danno metabolico/funzionale è presente nel 20-30% dei soggetti con età maggiore di 75 anni ed aumenta esponenzialmente con l'aumentare dell'età. Tale danno è associato sempre a disabilità, fragilità, ospedalizzazione e mortalità<sup>3</sup>.*

## Perché si instaura il danno metabolico?

Le cause del danno metabolico e strutturale cellulare sono molteplici. Sappiamo che il trofismo e la funzione delle cellule sono regolati da *molecole anaboliche* (insulina o IGF) e *cataboliche* circolanti (cortisolo, glucagone, citochine infiammatorie quali il TNF-alfa e IL-1). Il perfetto bilanciamento di tali molecole rende possibile lo stato di omeostasi metabolica tipica dell'individuo sano e giovane. Al contrario, le patologie croniche e in alcuni casi acute, così come condizioni quali l'invecchiamento ne causano lo sbilanciamento (Fig. 1).

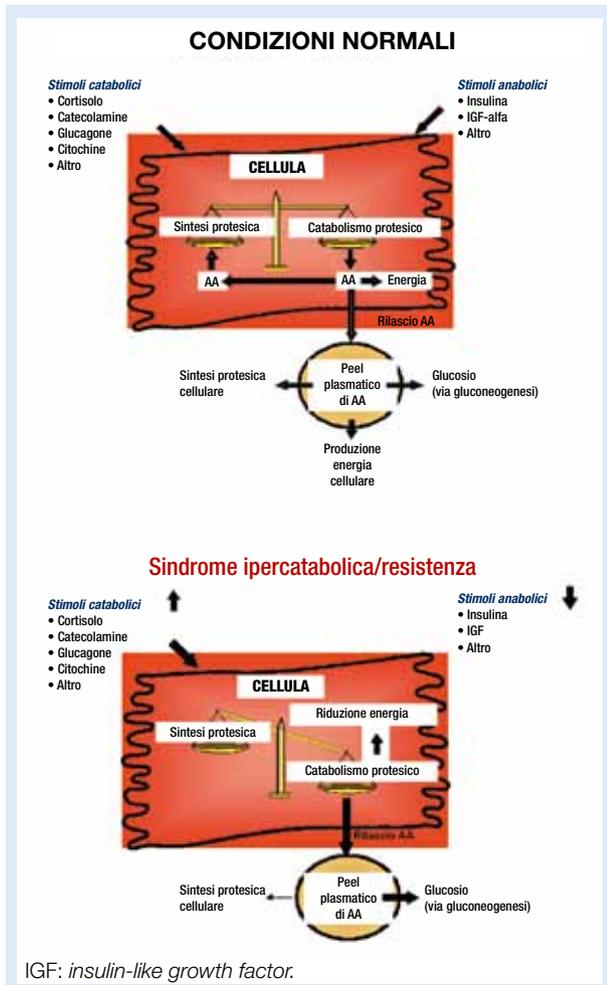
Di fatto, le patologie croniche o acute e la senescenza aumentano le sostanze cataboliche circolanti che stimolano la cellula a demolire le proteine (incluse le proteine mitocondriali) e a rilasciare nel circolo ematico gli AA così prodotti al fine di supportare il metabolismo generale dell'individuo. Il risultato di tale processo è la riduzione della produzione di energia nei mitocondri all'interno della cellula e la perdita di omeostasi cellulare e di organo<sup>8</sup>.

I mitocondri, come noto, rappresentano le centrali energetiche di tutte le cellule animali e la loro distribuzione è numericamente maggiore nelle cellule dei tessuti nobili a elevata richiesta metabolica (es. muscolo, tessuto cerebrale). Il risultato finale dell'attività dei mitocondri è la produzione di calore e l'accumulo di energia in composti contenenti legami fosforici ad alta energia (ATP). *Una riduzione nel numero, e soprattutto nell'attività dei mitocondri, è tipico delle malattie croniche e all'invecchiamento.*

## È possibile il mantenimento e/o il miglioramento metabolico cellulare?

Da quanto detto in precedenza si deduce che *ogni nostra strategia terapeutica dovrà essere indirizzata verso la riduzione del danno metabolico cellulare soprattutto attraverso il mantenimento di un'adeguata produzione di energia e delle sintesi proteiche.*

Per questo andrà favorita la supplementazione nutrizionale con particolari micronutrienti rivolti soprattutto a stimolare la produzione di ATP (es. CoQ10 e creatina) e poi anche la sintesi proteica (es. aminoacidi).



**Figura 1.** L'aumento degli ormoni o delle molecole ad attività catabolica (es. catecolamine, cortisolo, glucagone, TNF $\alpha$ ) e la riduzione degli ormoni ad azione anabolica (es. insulina) creano la condizione di sindrome ipercatabolica, che induce riduzione della sintesi proteica citoplasmatica e mitocondriale e alterazione delle funzioni cellulari e del metabolismo energetico. Gli aminoacidi (AA) vengono usati non solo per il ripristino del contenuto proteico cellulare e/o per la produzione energetica, ma essi vengono rilasciati anche dal tessuto muscolare e utilizzati per produrre glucosio o altri intermedi metabolici essenziali per mantenere il metabolismo delle strutture corporee.

Il mantenimento della produzione di energia cellulare deve essere comunque uno dei nostri principali scopi. Come detto, l'energia viene prodotta nei mitocondri cellulari sotto forma di ATP. Nei mitocondri avvengono specifiche reazioni biochimiche che ossidano molecole complesse quali i glucidi, lipidi e AA ad acqua e anidride carbonica. Tra le molecole fondamentali di tale via metabolica va ricordato l'ubidecarenone o coenzima Q10 (CoQ10). Il CoQ10 ha il compito di raccogliere e convogliare gli elettroni nella catena

respiratoria mitocondriale al fine di produrre energia. Il CoQ10 ha inoltre attività antiossidante dovuta alla sua particolare struttura molecolare<sup>9</sup>. Purtroppo, la concentrazione di CoQ10 si riduce in seguito a diversi eventi, o condizioni, come l'avanzare dell'età, indipendentemente dalla presenza o meno di patologie croniche associate, nelle patologie ipercataboliche acute o croniche, ma anche semplicemente durante terapia con statine causando un importante deficit di produzione energetica<sup>10-12</sup>.

Tali informazioni sul CoQ10 hanno fatto sì che negli anni passati questa molecola fosse proposta come medicamento nutrizionale per mantenere la sintesi di energia cellulare nelle condizioni di stress ipermetabolico. I risultati, tuttavia, sono stati inferiori alle aspettative. Infatti, il CoQ10 è una molecola altamente lipidofila e idrofobica. Queste caratteristiche organo-elettriche fanno sì che tale molecola non raggiunga in concentrazioni ottimali i mitocondri cellulari e quindi non sia in grado di esplicare la sua azione protettiva legata alla produzione energetica. La moderna ricerca, usando tecniche sofisticate di ingegneria farmaceutica (es. la terclatrizzazione – Qter<sup>®</sup>), ha messo tuttavia a punto molecole di CoQ10 dotate di maggiore idrosolubilità. I risultati scientifici preliminari ottenuti con tali molecole sia su cellule isolate sia sull'uomo sono molto incoraggianti in termini di biodisponibilità della molecola, di protezione e attivazione mitocondriale con mantenimento della produzione di energia e di capacità lavorativa in pazienti anziani con scompenso cardiaco cronico<sup>13-16</sup>.

## Riflessioni conclusive

Da quanto detto in precedenza si deduce che nelle patologie croniche o acute e in condizioni quali la senescenza sono prodotte e circolano nel sangue importanti molecole con attività catabolica che inducono significative alterazioni del metabolismo con riduzione della carica energetica, della struttura e della funzione cellulare. I sintomi iniziali di tali alterazioni sono l'astenia e/o la sarcopenia. Tali sintomi spesso vengono sottovalutati dal medico. La mancata identificazione e correzione precoce di tale danno metabolico delle cellule causa nel tempo alterazioni cellulari importati che peggiorano la malattia di base. In base a quanto illustrato e discusso è quindi possibile affermare che non è corretto ritenere l'integrazione metabolica di tipo nutrizionale una pratica superflua ma essa deve entrare a fare parte integrante della terapia medica standard delle malattie soprattutto di tipo cronico (insufficienza cardiaca, BPCO, ecc.). Tuttavia, è importante ricordare che devono essere considerate integrazioni metaboliche di base le integra-

**Tabella I.** Effetti delle alterazioni metaboliche cellulari su alcuni organi e/o sistemi.

<b>Effetti sul miocardio</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perdita di massa muscolare</li> <li>• Riduzione della forza contrattile</li> <li>• Riduzione della gittata cardiaca</li> <li>• Aumento della aritmie</li> </ul>
<b>Effetti sulla funzione respiratoria</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riduzione dell'efficienza dei muscoli respiratori</li> <li>• Alterazione delle molecole surfattanti</li> <li>• Riduzione delle difese polmonari</li> <li>• Aumento di rischio di edema polmonare dovuto all'alterazione dell'equilibrio idro/salino</li> </ul>
<b>Effetti sul sistema immunitario</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riduzione dei linfociti T, <i>helper T-cells</i> e <i>suppressor cells</i> circolanti</li> <li>• Diminuzione della produzione e secrezione di immunoglobuline</li> </ul>
<b>Effetti sull'equilibrio idro/salino</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modificazione della distribuzione degli elettroliti</li> <li>• Aumento del liquido extracellulare</li> <li>• Alterazione del contenuto acquoso endocellulare</li> </ul>

zioni finalizzate a mantenere *i pilastri dell'omeostasi cellulare che sono il mantenimento della carica energetica endocellulare e le sintesi proteiche.*

Altri tipi di integrazioni nutrizionali che non hanno questi specifici obiettivi sono necessarie quando il medico identifica nel singolo paziente specifici bisogni, come integrare una perdita di sali minerali con prodotti a base di sali minerali o segni clinici di deficit di specifiche vitamine con le vitamine deficitarie.

Che l'integrazione nutrizionale non sia mito ma realtà è stato anche recentemente sancito in un editoriale pubblicato sul "New England Journal of Medicine" che definisce la terapia farmacologica tradizionale associata all'integrazione nutrizionale metabolica una delle nuove frontiere della medicina<sup>18</sup>.

Riteniamo che oggi esistano le basi scientifiche per confrontarsi con tale approccio di cura al fine di superare anche questa frontiera per curare al meglio i nostri pazienti.

## Bibliografia

- 1 Pasini E, Aquilani R, Dioguardi FS, et al. *Hypercatabolic syndrome: molecular basis and effects of nutritional supplements with amino acids.* Am J Cardiol 2008;101(11A):11E-5.
- 2 Anker SD, Ponikowski P, Varney S, et al. *Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure.* Lancet 1997;349:1050-53.
- 3 Topinková E. *Aging, disability and frailty.* Ann Nutr Metab 2008;52(Suppl 1):6-11.
- 4 Cawthon PM, Fox KM, Gandra SR, et al. *Health, Aging and Body Composition Study. Do muscle mass, muscle density, strength, and physical function similarly influence risk of hospitalization in older adults?* J Am Geriatr Soc 2009;57:1411-9.

- 5 Abbatecola AM, Paolisso G. *Is there a relationship between insulin resistance and frailty syndrome?* Curr Pharm Des 2008;14:405-10.
- 6 Anker SD, Chaua TP, Ponikowski P, et al. *Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia.* Circulation 1997;96:526-34.
- 7 Aquilani R, Opasich C, Iadarola P, et al. *Nutrition in acute decompensation of patients with acute heart failure syndrome.* In: Mebazaa A, Gheorghiadu M, Zannad F, et al., editors. *Acute heart failure.* London: Springer-Verlag 2008, pp. 876-82.
- 8 Daniel PM, Pratt OE, Spargo E. *The metabolic homeostatic role of muscle and its function as a store of protein.* Lancet 1977;310:446-8.
- 9 Lehninger A. *Biochemistry.* New York: Wirth Publishers Inc 1975.
- 10 Miles MV, Horn PS, Tang PH, et al. *Age-related changes in plasma coenzyme Q10 concentration and redox state in apparently healthy children and adults.* Clin Chim Acta 2004;347:139-44.
- 11 Quinzii CM, López LC, Naini A, et al. *Human CoQ10 deficiencies.* Biofactors 2008;32:113-8.
- 12 Soukoulis V, DiHu JB, Sole M, et al. *Micronutrient deficiencies an unmet need in heart failure.* J Am Coll Cardiol 2009;54:1660-73.
- 13 Xu J, Seo AY, Vorobyeva DA, et al. *Beneficial effects of a Q-ter based nutritional mixture on functional performance, mitochondrial function, and oxidative stress in rats.* PLoS One 2010;5:e10572.
- 14 Salami A, Mora R, Dellepiane M, et al. *Water-soluble coenzyme Q10 formulation (Q-TER®) in the treatment of presbycusis.* Acta Otolaryngol 2010;130:1154-62.
- 15 Fetoni AR, Piacentini R, Fiorita A, et al. *Water-soluble Coenzyme Q10 formulation (Q-ter) promotes outer hair cell survival in a guinea pig model of noise induced hearing loss (NIHL).* Brain Res 2009 ;1257:108-16.
- 16 Fumagalli S, Fattiroli F, Guarducci L, et al. *Coenzyme*

*Q10 terclatrate and creatine in chronic heart failure: a randomized placebo-controlled, double blind study.* Clin Cardiol 2011;34:211-7.

<sup>17</sup> Aquilani R, Viglio S, Iadarola P, et al. *Oral amino acid supple-*

*ments improve exercise capacities in elderly patients with chronic heart failure.* Am J Cardiol 2008;101:104E-10.

<sup>18</sup> Neubauer S. *The failing heart - An engine out of fuel.* N Engl J Med 2007;356:1140-51.

#### **DA RICORDARE**

Patologie croniche e acute, così come condizioni parafisiologiche quali la senescenza, inducono alterazioni metaboliche importanti che sono causa di peggioramento della malattia di base e riduzione della qualità di vita dei nostri pazienti

Sintomi di queste alterazioni sono condizioni quali l'astenia, l'apatia o la scarsa tolleranza allo sforzo che spesso sono sottovalutate e/o riconosciute solo tardivamente, quando il danno metabolico è ormai avvenuto e consolidato

Le strategie terapeutiche per contrastare tali alterazioni metaboliche si basano su due obiettivi principali: 1) mantenere la carica energetica cellulare e 2) mantenere le sintesi proteiche citoplasmatiche. Il primo di gran lunga più importante rispetto al secondo

Supplementi nutrizionali con composti in grado di garantire queste due condizioni essenziali sono da preferire rispetto alle più generiche supplementazioni spesso proposte (es. vitamine), indicate solo per specifiche condizioni quali la carenza identificata di micronutrienti nel singolo paziente

Tra i micronutrienti maggiormente implicati in questi processi il CoQ10 svolge un ruolo di primissimo piano. Per una supplementazione nutrizionale adeguata con questo elemento vanno preferite le formulazioni a maggiore solubilità/biodisponibilità (es. Q10 Terclatrato – QTer®)

Queste terapie nutrizionali sono da utilizzare in associazione alle terapie farmacologiche standard, al fine di renderle più efficaci mantenendo le condizioni energetiche essenziali per la vita cellulare

## La sensibilità al glutine: primo algoritmo per la diagnosi differenziale

*Nasce la Sensibilità al glutine: una nuova patologia che potenzialmente interessa il 6% della popolazione e non deve essere confusa con la celiachia anche se dà disturbi simili. Un team di esperti della gastroenterologia, riunitisi nella "First International Consensus Conference on Gluten Sensitivity", sostenuta dal Dr. Schär Institute, oltre a stabilirne l'esistenza ne ha proposto il primo algoritmo diagnostico.*

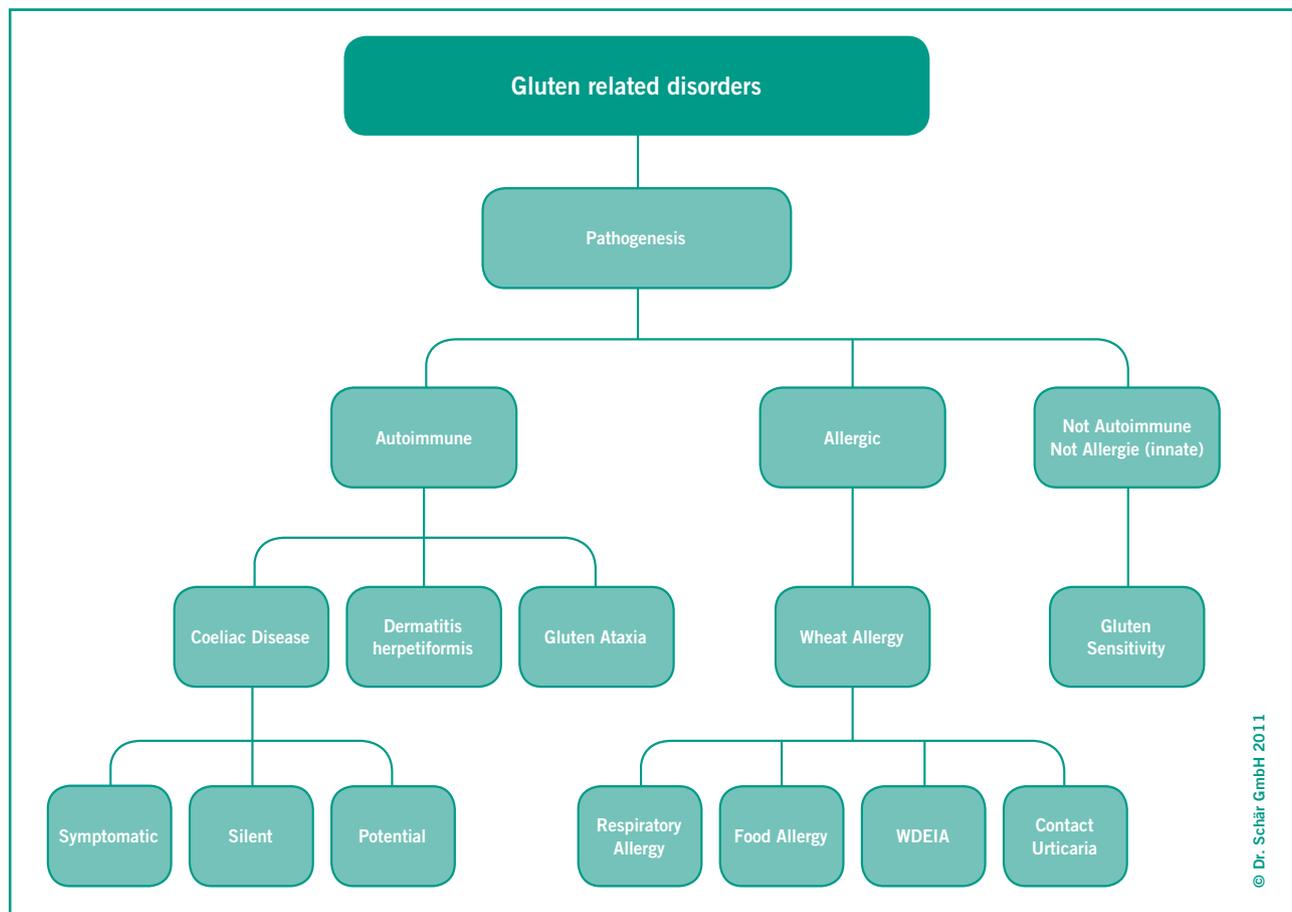
Da tempo si sapeva che le reazioni avverse al glutine, il complesso proteico principale presente nel frumento, orzo e segale, non comprendono solo la celiachia. Era infatti ben nota l'esistenza dell'allergia al grano o frumento, forma clinica caratterizzata soprattutto da disturbi a carico dell'apparato respiratorio. In questi ultimi anni tuttavia gli specialisti del settore hanno individuato l'esistenza di una "nuova" entità clinica causata dall'ingestione delle proteine del frumento: la "sensibilità al glutine" (*gluten sensitivity* degli autori anglosassoni). Questo disturbo riguarda soprattutto gli adulti ed è caratterizzato da sintomi gastroenterologici, quali gonfiore, diarrea, dolori addominali, ma anche extra-intestinali quali sensazione di "mente annebbiata", cefalea e dolori articolari e muscolari. I sintomi compaiono generalmente entro pochi giorni (o ore) dalla ingestione di alimenti contenenti glutine. I disturbi si risolvono rapidamente escludendo dall'alimentazione tutti gli alimenti contenenti glutine. Non essendo ancora disponibili marcatori sensibili e specifici, la diagnosi di sensibilità al glutine si basa fondamentalmente su criteri clinici, possibilmente avvalorati da una prova di riesposizione al glutine da svolgersi secondo il criterio del "doppio cieco", per escludere un effetto placebo della dieta. Ancora non sono disponibili stime accurate sulla frequenza della sensibilità al glutine, ma dati preliminari americani (6% della popolazione) suggeriscono che tale disturbo sia addirittura più frequente della celiachia nella popolazione generale. Studi condotti da ricercatori di Napoli e Baltimora, guidati rispettivamente dalla dott.ssa Anna Sapone e dal prof. Alessio Fasano, stanno facendo luce sui meccanismi patogenetici responsabili della sensibilità al glutine: il disturbo sembra correlato a un'attivazione di una reazione immunitaria al glutine di tipo innato, come suggerito dalla maggiore espressione dei recettori Toll-like (TLR) di tipo 2. A differenza della celiachia non sembra giocare un ruolo né la modificazione della permeabilità intestinale, né l'intervento di un meccanismo immunitario di tipo adattativo. I marcatori di predisposizione genetica HLA-DQ2 e DQ8, presenti nella quasi totalità dei pazienti affetti da celiachia, sono positivi solo nel 50% circa delle persone con sensibilità al glutine. Il crescente interesse dei ricercatori per la sensibilità al glutine ha portato alla necessità di rivedere i criteri diagnostici dei disturbi correlati al glutine, soprattutto per evitare confusioni terminologiche, con l'obiettivo di indicare il percorso diagnostico più appropriato. A tal fine,

l'11 e il 12 febbraio 2011 si è tenuta a Londra la prima *Consensus Conference mondiale sugli aspetti clinici e diagnostici delle patologie indotte dal glutine: celiachia, allergia al frumento e sensibilità al glutine*. All'incontro, organizzato dal Dr. Schär Institute (<http://www.dr-schaer-institute.com/it/>) hanno partecipato alcuni dei maggiori esperti mondiali del settore. Il documento sottoscritto dai partecipanti al termine dell'incontro contiene i seguenti fondamentali messaggi:

- 1) la *celiachia*, nelle sue presentazioni sintomatica, silente e potenziale, è l'intolleranza al glutine su base genetica, associata agli aplotipi DQ2 e DQ8 del sistema HLA, che si accompagna generalmente al danno immuno-mediato della mucosa intestinale e alla comparsa di specifici marcatori sierologici, soprattutto anticorpi anti-transglutaminasi e anti-endomisio di classe A e gli anticorpi antigliadina deamidata di classe G. La celiachia colpisce circa l'1% della popolazione generale nei paesi occidentali;
- 2) fanno parte dello "spettro celiaco" sia la *dermatite erpetiforme* (celiachia della pelle) che l'*atassia da glutine*, patologia neurologica nella quale

mancano spesso le tipiche alterazioni sierologiche e istologiche della celiachia, ma nella quale si riscontrano frequentemente "stigmati" celiache quali i depositi di IgA anti-transglutaminasi nella mucosa intestinale e la positività degli anticorpi sierici diretti contro la transglutaminasi di tipo 6;

- 3) l'*allergia al frumento* è una reazione prevalentemente IgE-mediata nei confronti delle gliadine, specie della frazione  $\omega$ , la quale si estrinseca soprattutto con sintomi immediati a carico dell'apparato respiratorio (soprattutto asma del fornaio) o di tipo anafilattico (indotta dall'esercizio fisico). La diagnosi si avvale soprattutto dei prick test e dei RAST specifici (*component resolved*);
- 4) la definizione di *sensibilità al glutine*: "casi di intolleranza al glutine in cui sia stata esclusa sia la celiachia (per la negatività dei marcatori sierologici) che l'allergia al frumento (IgE specifiche negative), nei quali la mucosa intestinale risulti pressoché normale alla biopsia intestinale, soprattutto nei quali la relazione esposizione al glutine/sintomi sia comprovata "in doppio cieco". Mentre la tipizzazione HLA non è di grande aiuto diagnostico



© Dr. Schär GmbH 2011

Figura 1. Il nuovo spettro dei disordini glutine correlati.

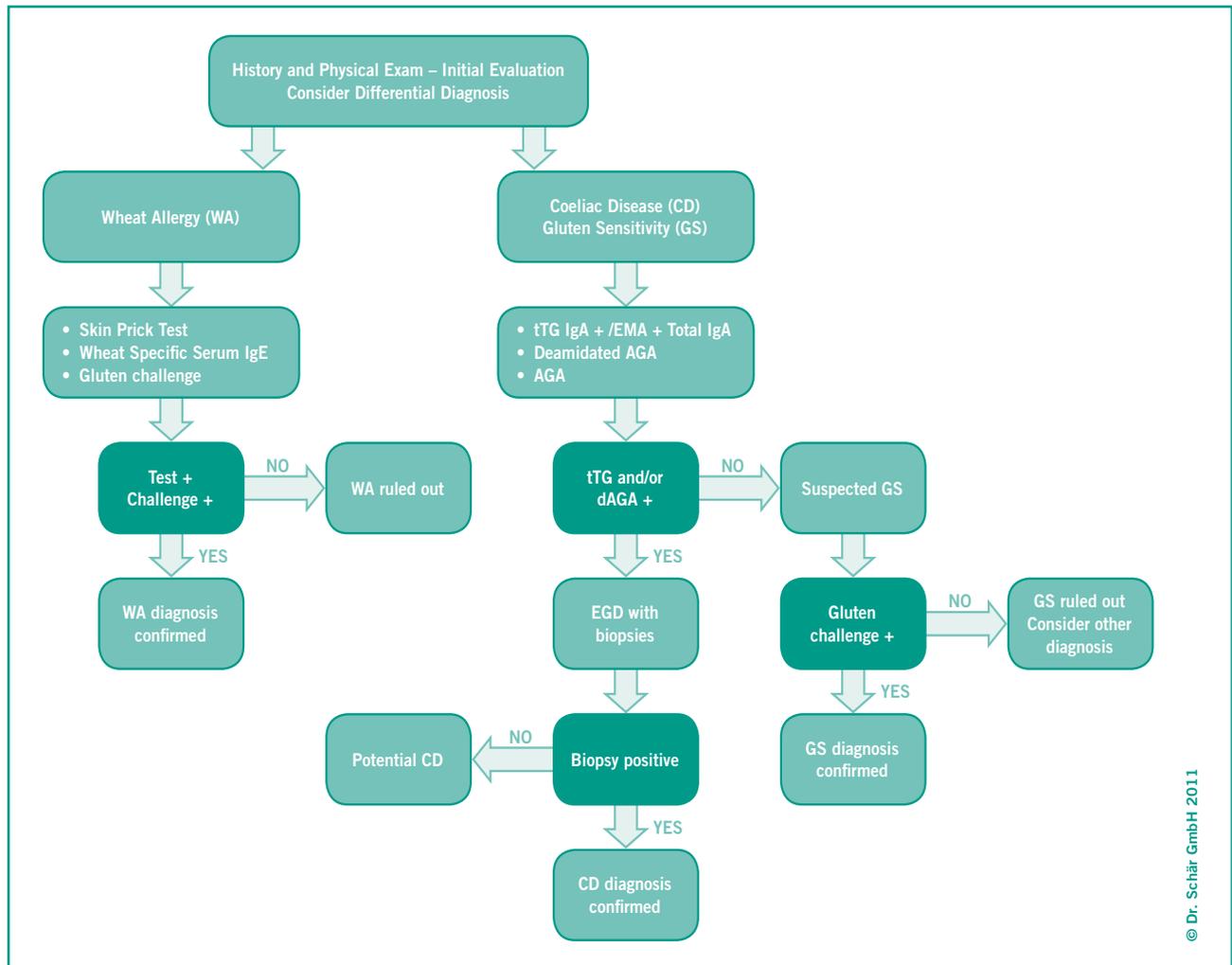


Figura 2. Il primo algoritmo diagnostico della sensibilità al glutine.

(solo 50% di DQ2/DQ8 positività), risultano spesso positivi, nei soggetti con sensibilità al glutine, gli anticorpi antigliadina IgG di prima generazione.

L'individuazione della sensibilità al glutine è stata salutata dagli esperti convenuti al meeting di Londra

come un importante progresso della medicina, cui si deve la possibilità di offrire una cura efficace, la dieta senza glutine, a un cospicuo numero di pazienti finora etichettati per lo più come affetti da "colon irritabile" o da "disturbi della sfera psico-somatica". Dalla Consensus Conference di Londra, Figura 1 e 2.

## Risposte ai questionari precedenti n. 1, vol. 3, 2011

### Dieta e malattie infiammatorie intestinali

**B. Paolini, M. Vincenzi**

<b>1. Generalmente nelle IBD il soggetto è:</b>
a. normonutrito
<b>b. malnutrito</b>
c. è presente nella stessa percentuale
<b>2. L'utilizzo di fish oil determina nell'MDC:</b>
a. remissione completa della malattia
<b>b. remissione per lunghi periodi di tempo</b>
c. inefficacia della terapia
<b>3. Nelle IBD il deficit nutritivo appare legato prevalentemente a:</b>
a. aumento del fabbisogno calorico-proteico
b. diminuzione dell'alimentazione spontanea
c. elevata perdita intestinale di proteine, sali, acqua
<b>d. tutte le risposte</b>
<b>4. La NPT al fine di ridurre le complicanze postoperatorie della RCU va fatta:</b>
<b>a. nel preoperatorio</b>
b. nel postoperatorio
c. nel pre e post operatorio
<b>5. Nei bambini e adolescenti con MDC attivo l'approccio primario è con:</b>
a. NPT
<b>b. NE</b>
c. nessuna delle precedenti

### Miglioramento del compenso metabolico in pazienti con diabete mellito di tipo 1 dopo passaggio a terapia sinergica con microinfusore ed educazione alimentare (CHO counting)

**E. Vavassori, A. Pulcina, G. Veronesi, W. Pedrini, A.E. Pontiroli, A.C. Bossi**

<b>1. I vantaggi della terapia con microinfusore sono tutti questi tranne:</b>
a. eliminazione delle molteplici iniezioni di insulina
<b>b. somministrazione meno accurata di insulina</b>
c. minor rischio di ipoglicemia
d. maggiore flessibilità nello stile di vita

<b>2. Gli obiettivi della dieta unita al counting dei carboidrati sono tutti i seguenti tranne:</b>
a. adeguare l'apporto calorico in base alle necessità
<b>b. consentire grosse escursioni tra i valori pre e post-prandiali</b>
c. prevenire le complicanze acute (es.: iper-ipoglicemia)
d. prevenire la comparsa e l'evoluzione delle complicanze croniche
<b>3. Quale tra queste è un'indicazione personale e non medica per l'impostazione della terapia con microinfusore:</b>
a. inadeguato controllo glicemico con terapia multiiniettiva
b. ipoglicemie ricorrenti
c. programmazione di una gravidanza o gravidanza in atto
<b>d. stile di vita attivo</b>
<b>4. A un anno dall'introduzione della terapia microinfusionale abbinata al CHO counting:</b>
a. l'emoglobina glicata si mantiene stabile
<b>b. il BMI si mantiene stabile</b>
c. i livelli di insulina pre-prandiale aumentano
d. il rapporto CHO/I è meno favorevole

## Aspetti nutrizionali della celiachia

### F. Tomasi

<b>1. Il glutine è:</b>
<b>a. una proteina</b>
b. un grasso
c. uno zucchero
d. un minerale
<b>2. L'intolleranza al glutine è:</b>
a. transitoria
<b>b. permanente</b>
c. nei bambini transitoria e negli adulti permanente
d. nei bambini permanente e negli adulti transitoria
<b>3. La terapia medica nutrizionale della celiachia si basa su:</b>
a. riduzione del glutine dalla dieta del 20%
b. riduzione del glutine dalla dieta del 30%
c. riduzione del glutine dalla dieta del 40%
<b>d. eliminazione totale del glutine dalla dieta</b>
<b>4. Relativamente alla quota dei carboidrati, nella persona con celiachia quale percentuale del fabbisogno calorico giornaliero può essere ricoperto dagli alimenti dietoterapeutici:</b>
a. 100%
b. 75%
c. 50%
<b>d. 35%</b>
<b>5. La persona con celiachia può andare al ristorante:</b>
a. non più di una volta alla settimana
b. mai
<b>c. sì, se può avere le garanzie dietetiche di cui ha bisogno</b>
d. sì, in tutti i ristoranti senza alcun problema

## L'organizzazione di un team multidisciplinare e i percorsi per la diagnosi e la terapia dei DCA

M. Vincenzi, B. Paolini, A. Maghetti, L. Zoni, P. Ugenti

<b>1. I disturbi del comportamento alimentare non specificati (EDNOS) sono:</b>
a. più simili all'anoressia nervosa
b. più simili alla bulimia nervosa
c. più simili alla bulimia nervosa con condotte di eliminazione (vomito, abuso di diuretici o lassativi)
<b>d. non soddisfano i criteri diagnostici dell'anoressia nervosa o della bulimia nervosa</b>
<b>2. Nella diagnosi di anoressia nervosa l'amenorrea si definisce come:</b>
a. assenza di due cicli mestruali consecutivi
b. assenza di quattro cicli mestruali consecutivi
c. assenza di cinque cicli mestruali consecutivi
<b>d. assenza di tre cicli mestruali consecutivi</b>
<b>3. Gli episodi di alimentazione incontrollata sono associati a:</b>
a. mangiare velocemente
b. mangiare oltre il punto in cui ci si sente sazi
c. mangiare per altri motivi rispetto alla fame fisica
<b>d. tre o più dei sintomi sopracitati</b>
<b>4. Le linee guida per l'ospedalizzazione e i trattamenti in day-hospital per i DCA includono:</b>
a. ristabilire il peso o interrompere l'inarrestabile perdita di peso in pazienti emaciate;
b. interrompere le abbuffate, il vomito, e/o abuso di lassativi
c. gestire le condizioni associate come depressione grave, rischio di autolesionismo, suicidio o abuso di sostanze
<b>d. tutte queste condizioni</b>
<b>5. La terapia cognitivo-comportamentale è indicata:</b>
a. solo nell'anoressia nervosa
b. solo nella bulimia nervosa
c. solo nell'obesità con abbuffate periodiche
<b>d. in tutte queste condizioni</b>