



nutri *mi*

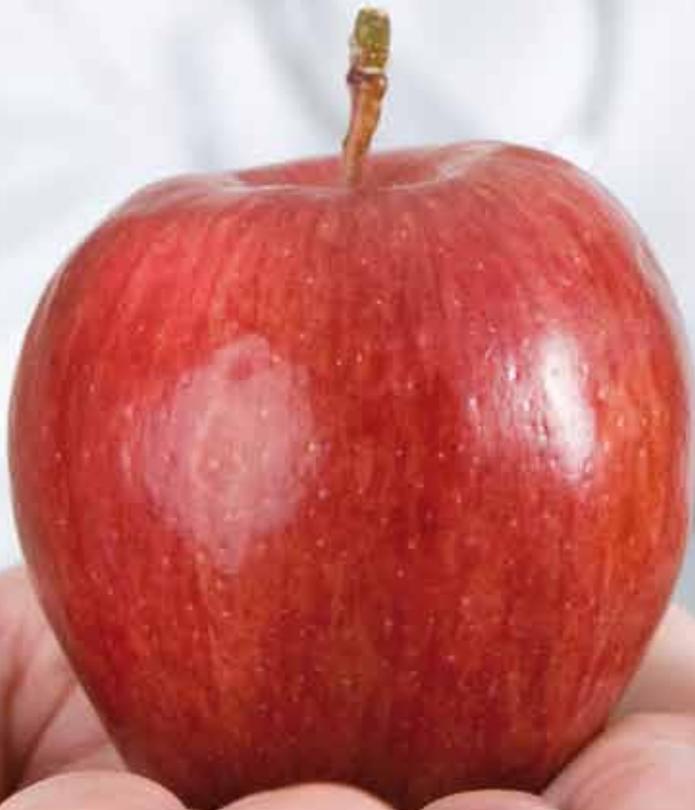
la rivista di Nutrizione Pratica

n. 1 Maggio 2009
€ 15,00

**Nutrizione
pediatrica**

**Dieta
mediterranea**

**Nutrizione
e prevenzione
cardiovascolare**





NutriMI
La rivista di Nutrizione Pratica

Edizioni
Sprim Italia S.r.l.
Via San Vittore 7
20123 Milano
Tel. 02 45495838
segreteria@nutrimi.it
www.nutrimi.it

Direttore responsabile: Emmanuel Pauze
Coordinamento scientifico: Giuseppina Di Benedetto
Coordinamento editoriale: Francesca Minoli
Progetto grafico e impaginazione: NotaBene studio
Stampa: Lasergraph S.r.l.

Autorizzazione: Tribunale di Milano n° 183
del 17/04/2009.

Editoriale

Cari colleghi, siamo estremamente lieti nel darvi il benvenuto alla terza edizione italiana de “**Le Giornate Nazionali di Nutrizione Pratica - NutriMI 2009**”!

NutriMI rappresenta ormai un momento chiave nel panorama scientifico nazionale con un programma che si arricchisce di anno in anno in linea con le più recenti sfide di sanità pubblica, allo scopo di fornire un aggiornamento scientifico della massima attualità e valenza pratica rispetto al complesso mondo della Nutrizione, Alimentazione & Salute.

Quest’anno anche **La Rivista di Nutrizione Pratica** si arricchisce di nuovi contenuti dove i diversi ambiti della Nutrizione sono affrontati in maniera trasversale, con Aree Tematiche focalizzate su settori di particolare interesse clinico (come ad esempio *Disturbi nutrizionali in età pediatrica: dalla prevenzione alla terapia*), oppure destinate ad approfondire lo studio di modelli alimentari specifici con l’ausilio dei massimi esperti a livello mondiale.

Non mancano, poi, focus riguardanti i risvolti più pratici della Nutrizione (*Etichettatura Nutrizionale e corretta informazione*), o ancora, analisi dei temi più ‘caldi’ relativi agli stili alimentari della nostra società e del nostro tempo.

Rivolgo a nome di tutta la squadra un caloroso ringraziamento ai Presidenti del Comitato di programma, il Prof. Michele Carruba, il Dr. Claudio Cricelli, il Prof. Marcello Giovannini e il Prof. Giorgio Poli, per il fondamentale contributo scientifico apportato alla Rivista e alle Giornate, la Provincia e il Comune di Milano, l’Istituto Superiore di Sanità, l’Università degli Studi di Milano e tutte le Società Scientifiche che hanno supportato ancora una volta la realizzazione del Convegno.

Dott. Emmanuel Pauze

3 Corretta alimentazione: strategie e programmi per migliorare la salute pubblica

- Diritto ad un'alimentazione sana 3
- Etichettatura Nutrizionale e corretta informazione al consumatore 5

8 Focus on: Etichettatura ed Informazione Nutrizionale

- Linee guida per una corretta etichettatura ed informazione nutrizionale 8

14 Colazione all'italiana, un modello alimentare completo

18 Disturbi nutrizionali in età pediatrica: dalla prevenzione alla terapia

- La dieta nei primi due anni di vita come prevenzione 18
- Prevenzione primaria e nuovi approcci terapeutici all'obesità 20
- Complicanze metaboliche associate all'obesità infantile e salute dell'adulto 24

27 Nutrizione e Prevenzione Cardiovascolare

- Rischio cardiovascolare: dall'epidemiologia alla nutrizione clinica 27
- Aggiornamento sui fattori nutrizionali protettivi verso il rischio cardiovascolare 28

32 Gli ultimi sviluppi in nutrizione clinica

- Il ruolo del rame nella nutrizione 32
- Ridurre l'ipertensione arteriosa attraverso l'alimentazione quotidiana: new challenge di strategie terapeutiche 34

58 Dieta mediterranea e identità nutrizionali

- Dieta mediterranea e nuove conferme dei benefici sulla salute 58
- Are there more than one Traditional Mediterranean diets? 62
- La Dieta Mediterranea ci fa vivere più a lungo: i risultati di una meta-analisi 64

67 Immunologia e Alimentazione: nuovi elementi di conoscenza

- Probiotici e sistema immunitario: l'esempio delle patologie allergiche 67

74 Cultura e alimenti: influenza sulla sicurezza nutrizionale e sulla salute

- Antiossidanti e metaboliti secondari da piante eduli. Verso la definizione di uno specifico ruolo biochimico e nutrizionale 74
- Riso: un primo piatto ricco di antiossidanti? 79

80 Valutazione nutrizionale

- Valutazione nutrizionale dei pazienti ospedalizzati 80
- Terapia "cognitivo" comportamentale dell'obesità: un nuovo approccio per favorire il mantenimento del peso perduto 86
- Valutazione dello stile di vita nel soggetto sano e patologico 95

100 I lipidi della dieta: pro e contro

- Gli acidi grassi essenziali omega-3: influenza sull'organismo e nuove prospettive terapeutiche . 100
- Impatto degli acidi grassi dietetici sul rischio cardiovascolare: omega6 vs omega3116

124 Stili di vita e disturbi dell'alimentazione

- Alcol e sindrome metabolica 124
- Stato di salute e disturbi del comportamento alimentare nell'adolescenza 128

Diritto ad un'alimentazione sana

Michele Carruba

Direttore del Centro di Studio e Ricerca sull'Obesità,
Università degli Studi di Milano

Con il tema **'Nutrire il pianeta, energia per la vita'** l'EXPO 2015 affronterà una tematica universale, che riguarda tutti gli esseri viventi. Esistono circa 900 milioni di esseri umani che muoiono di fame, soprattutto in certe zone del globo terrestre; paradossalmente, sono 1 miliardo le persone che invece muoiono per eccesso di cibo.

La fame nel mondo è indubbiamente una problematica maggiormente percepita a livello emotivo presso l'opinione pubblica, poiché ne sono colpiti soprattutto i bambini. D'altra parte, il problema della malnutrizione per eccesso suscita poco interesse poiché nel retaggio del nostro passato, considerando le guerre e le carestie subite, le persone grasse non vengono

considerate 'malate'.

Oggi le evidenze scientifiche mostrano chiaramente che la persona obesa va incontro a tutta una serie di malattie che non solo accorciano l'aspettativa di vita, ma rendono il vivere quotidiano molto difficoltoso.

Sovrappeso e obesità, infatti, sono condizioni universalmente riconosciute come fattori di rischio per le principali malattie cronico-degenerative come malattie cardiovascolari, renali ed epatiche, ictus, diabete, tumori, malattie della colecisti e osteo-artriti. Altre comuni problematiche legate ad un eccesso di peso corporeo sono ipertensione, ipercolesterolemia, apnea notturna e problemi respiratori, asma e aumento del rischio chirurgico.

Un problema particolarmente

rilevante è rappresentato oggi dall'insorgenza dell'obesità tra i bambini e gli adolescenti che sono così esposti, fin dall'età infantile, a difficoltà respiratorie, problemi articolari, mobilità ridotta, al rischio di sviluppare precocemente fattori di rischio di natura cardiovascolare da adulti e, da non sottovalutare, a problematiche di carattere psicologico.

Oggi nel nostro Paese più di 1 milione di bambini sono sovrappeso o obesi. In percentuale, **il 23,6% dei bambini italiani è sovrappeso e il 12,3% è obeso⁽³⁾.**

GLOBESITÀ

Fino a qualche tempo fa l'obesità era considerata una condizione propria dei Paesi industrializzati, legata ad un elevato tenore socio-economico.

Negli ultimi vent'anni l'obesità è così drammaticamente aumentata anche nei Paesi in via di sviluppo, come Messico, Cina e Thailandia⁽¹⁾, al punto che l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), nel 1997, ne ha riconosciuto ufficialmente la natura epidemica globale, da cui il termine globesità⁽²⁾

La fame e l'obesità nel mondo possono sembrare problematiche agli antipodi, mentre in realtà sono fenomeni strettamente correlati: questo perché le popolazioni che hanno vissuto periodi di forti carestie e denutrizione, sono proprio quelle che tendono maggiormente a sovralimentarsi non appena raggiungono un certo grado di benessere.

In questi casi, l'obesità affonda le sue radici in una forte carenza culturale:

L'obiettivo che l'EXPO 2015 si prefigge di realizzare in questo senso è basato su un'operazione educativa e culturale di approccio verso una migliore e sana nutrizione.

L'impegno del **Comitato Scientifico dell'EXPO**

si rivolge anche ad altre problematiche estremamente ardue da risolvere, come il rapporto tra nutrizione e inquinamento ambientale. Osserviamo ad esempio il nostro passato storico: nel dopoguerra, il mondo industrializzato usciva da un periodo di forte carestia con sostanziali problemi di fame; perciò, il sistema agroalimentare è stato organizzato per produrre soprattutto proteine provenienti dal mondo animale.

Questo ha portato ad una massiccia deforestazione, dovuta al bisogno di procurare terreno per i pascoli e a produrre tutte quelle coltivazioni necessarie per il foraggio degli animali, con uno spreco enorme di energia e soprattutto di acqua. Inoltre, gli allevamenti intensi sono fonte di inquinamento in termini di emissioni di CO₂.

Se invece optassimo per un maggior consumo di proteine di origine vegetale, riusciremmo ad ottenere una maggior razionalizzazione del territorio per coltivazioni dirette a sfamare l'uomo, nonché un forte risparmio



Esistono circa 900 milioni di esseri umani che muoiono di fame; paradossalmente, sono 1 miliardo le persone che invece muoiono per eccesso di cibo

nell'utilizzo delle risorse idriche.

In questo senso l'EXPO 2015 vuole essere un cruciale momento di riflessione, in una prospettiva generale volta a coinvolgere tutte le autorità competenti a livello globale oltre che locale, per poter formulare programmi concreti che coinvolgano tutti i cittadini per un futuro migliore.

Sviluppo sostenibile significa gestire le risorse del pianeta in modo che lo sviluppo di cui beneficiamo oggi non vada a discapito delle generazioni che ci succederanno: è quindi necessario razionalizzare i nostri comportamenti, compreso quello alimentare, perchè è in gioco la salute del nostro pianeta.

Bibliografia

- 1) Popkin BM, Gordon-Larsen P. The nutrition transition: worldwide obesity dynamics and their determinants. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28 (suppl):S2-9
- 2) World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2000. (WHO technical report series 894).
- 3) Ministero del Lavoro, salute e solidarietà sociale. Indagine "Okkio alla salute" 2008

Etichettatura Nutrizionale e corretta informazione al consumatore

Massimiliano Dona

Segretario Generale
Unione Nazionale Consumatori

Frequentemente i consumatori domandano perché su tanti prodotti alimentari non c'è l'etichetta nutrizionale. La risposta è semplice, dal momento che questa etichetta è facoltativa. Come è noto, queste informazioni diventano obbligatorie soltanto se il produttore vanta qualche caratteristica nutrizionale o dietetica del prodotto, per esempio "senza zucchero", "con meno grassi", "più leggero", "a basso contenuto di colesterolo", eccetera. In questi casi, il produttore ha l'obbligo di informare il consumatore sul contenuto di grassi, proteine, carboidrati, vitamine, minerali e fibre, oltre che sulle calorie fornite dall'alimento, a seconda della caratteristica indicata.

Altre informazioni, come quelle che vantano un abbassamento del rischio di malattia o che riguardano lo sviluppo e la salute dei bambini, dovranno essere espressamente autorizzate. Sono comunque vietate fin d'ora le indicazioni che suggeriscono effetti negativi sulla salute qualora non si consumi l'alimento, che fanno riferimento alla quantità di perdita

di peso (del tipo "tre chili in dieci giorni") o che vantano raccomandazioni di medici o loro associazioni. Le indicazioni sulla salute che descrivono o fanno riferimento in particolare alla riduzione dello stimolo della fame o ad un maggiore senso di sazietà, possono essere riportate, purché si basino su dati scientifici generalmente accettati e siano ben comprese dal consumatore medio.

I consumatori di fronte all'acquisto di prodotti alimentari dimostrano sempre maggiore attenzione per i profili nutrizionali. Ciò è dovuto ad una maggiore consapevolezza per la qualità intrinseca degli acquisti, ma anche ad una più generalizzata tendenza che registra, nel corso degli ultimi decenni, un crescente interesse, a livello globale, per le relazioni che intercorrono tra stile di vita, alimentazione e salute. Nei Paesi industrializzati, infatti, si è verificata una preoccupante diffusione di patologie cronicodegenerative all'origine delle quali intervengono molteplici fattori, tra i quali l'alimentazione riveste un ruolo importante non solo come fattore di



rischio ma soprattutto come fattore protettivo.

In particolare, l'obesità e le patologie croniche ad essa associate costituiscono un grave problema di salute e hanno un significativo impatto economico sul sistema sanitario nazionale (si stima che in Europa sia attribuibile all'obesità una spesa sanitaria pari al 7% di quella totale. Solo in Italia i costi diretti dell'obesità sono stimati in 23 miliardi di euro l'anno, di cui il 64% dovuti a ricoveri ospedalieri).

L'obesità sta diventando una vera e propria emergenza sanitaria ed economica anche nel nostro Paese, soprattutto per quanto riguarda bambini e giovani in percentuale: il 23,6% dei bambini italiani è sovrappeso e il 12,3% è obeso.

Tale preoccupante scenario relativo alla diffusione del sovrappeso e dell'obesità nella nostra società è attribuibile, oltre che a fattori di tipo genetico, all'adozione di stili di vita sempre più sedentari associati a scorrette abitudini alimentari.

La nostra Unione investe da sempre molta parte del proprio impegno in attività educative. Su questo versante rivolgersi ai più giovani, bambini e adolescenti, riveste oggi un'importanza cruciale: scelte alimentari equilibrate adottate fin dall'infanzia e mantenute poi nell'età adulta, insieme alla pratica di una regolare attività fisica, contribuiscono infatti a ridurre il rischio di insorgenza di patologie quali obesità, malattie cardiache, ipertensione, diabete, alcuni tipi di cancro e osteoporosi.

Sfortunatamente questa nostra attività è quotidianamente messa a confronto con l'invasione del messaggio pubblicitario, con le mode, con alcune cattive abitudini e con una buona dose di insensati pregiudizi.

Solo il 27% dei consumatori consulta le informazioni nutrizionali dei prodotti al momento della spesa. Fra questi, la maggioranza indica la tabella nutrizionale e l'etichettatura nutrizionale GDA come le fonti principali da cui ricavare informazioni.

L'esito di questo impari confronto è reso chiaro dai dati. Un recente studio condotto dall'EUFIC (European Food Information Council) ha evidenziato che, mediamente, solo il 27% degli intervistati consulta le informazioni nutrizionali dei prodotti al momento della spesa (con percentuali più alte nel Regno Unito e più basse in Francia). Fra questi consumatori, la maggioranza indica la tabella nutrizionale e l'etichettatura nutrizionale GDA (oltre il 40% dei consumatori inglesi e francesi) come le fonti principali da cui ricavare informazioni.

Eppure, nonostante le difficoltà nell'educare i cittadini, restiamo fermamente convinti dell'importanza di accrescere il livello di conoscenza e comprensione in tema di alimentazione e salute: la disponibilità di educazione e di informazioni, unici presupposti per effettuare scelte alimentari consapevoli, insieme alla pratica di uno stile di vita attivo, rappresentano il presupposto per un miglioramento della qualità della vita.

In primo luogo, è fondamentale proseguire ed ampliare gli investimenti in campagne di educazione alimentare, allo scopo di formare la capacità critica dei consumatori fornendo una serie di semplici indicazioni per realizzare una dieta salutare. Infatti, solo attraverso una conoscenza almeno basilare dei principi di una sana alimentazione, il consumatore può operare scelte alimentari corrette

a partire dall'acquisto dei prodotti: una spesa consapevole è il primo passo verso un'alimentazione sana ed equilibrata, a tutela della propria salute.

In questo ambito, le informazioni nutrizionali presenti sull'imballaggio degli alimenti, raggiungendo un'ampia fascia di popolazione, consentono una capillare diffusione dell'informazione e rappresentano uno strumento di sensibilizzazione sull'importanza della nutrizione e sulla prevenzione alimentare.

Tutto ciò, tuttavia, senza fornire giudizi discriminanti tra alimenti "buoni" e alimenti "cattivi", ma mettendo a disposizione del consumatore gli strumenti di valutazione utili ad operare in autonomia delle scelte informate e consapevoli, grazie a contenuti di facile lettura e comprensione (caratteristiche che il Codice del consumo riassume nell'endiadi "chiarezza e



comprensibilità”) senza dimenticare però il rischio per il consumatore di restare disorientato dalle informazioni. Per questo auspichiamo l’impegno dei produttori nel realizzare un quadro informativo omogeneo: per garantire una maggiore coerenza nella comunicazione nutrizionale occorre adottare un approccio uniforme nella formulazione e presentazione dei messaggi prevedendo idonei valori di riferimento in funzione dei fabbisogni medi di un adulto.

Al riguardo l’osservazione del mercato dimostra ancora una carente attenzione per la porzione: i valori presenti in etichetta non dovrebbero essere solo espressi secondo un quantitativo standardizzato (come

ad esempio il comune riferimento ai 100 grammi) ma secondo una porzione media normalmente assunta, così da aiutare il consumatore a fare autodifesa.

Un consumatore informato e consapevole è in grado di assumere un ruolo attivo nei confronti della propria qualità di vita e di quella dell’intera società, diventando un fattore di miglioramento continuo nel richiedere, ad esempio, alimenti più validi dal punto di vista nutrizionale o un loro “porzionamento” nutrizionalmente adeguato.

Le nuove emergenze quali obesità e malattie cronico-degenerative, collegate in maniera diretta o indiretta

all’alimentazione, evidenziano la necessità di una impellente e duratura modifica degli stili di vita adottati dalla popolazione in molti Paesi occidentali. In questo quadro, si impone la necessità di diffondere strumenti in grado di fornire alla popolazione elementi sempre più chiari di identificazione e valutazione dei parametri nutrizionali necessari in funzione dei propri fabbisogni, allo scopo di rendere il consumatore parte attiva e consapevole del processo di selezione, scelta e gestione dei prodotti alimentari.

Per questo ho accettato volentieri di far parte del gruppo di esperti che hanno lavorato alla realizzazione de “Le Linee Guida per una sana alimentazione ed informazione nutrizionale”. Il frutto di questo impegno potrà essere d’aiuto anche per consentire all’industria di rendere, per quanto possibile, più omogenea l’etichettatura dei prodotti anche grazie ad univoci e condivisi modelli di comunicazione delle informazioni.

L’etichettatura nutrizionale non può fare a meno di adeguarsi a stili uniformi se vuole confermarsi strumento chiave per fornire ai consumatori informazioni efficienti riguardo ai prodotti alimentari presenti sul mercato e quindi favorire scelte alimentari sempre più consapevoli.

Linee guida per una corretta etichettatura ed informazione nutrizionale

AUTORI

Prof. Michele Carruba, Direttore del Centro di Studio e Ricerca sull'Obesità dell'Università degli Studi di Milano.

Dott. Roberto Copparoni, Dirigente Medico del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali.

Avv. Massimiliano Dona, Segretario generale dell'Unione Nazionale Consumatori.

Dott. Andrea Ghiselli, Dirigente di Ricerca dell'Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione.



STILI DI VITA, ALIMENTAZIONE & SALUTE: NUOVE SFIDE DI SANITÀ PUBBLICA

Nel corso degli ultimi decenni si è registrato un crescente interesse, a livello globale, per le relazioni che intercorrono tra **stile di vita, alimentazione e salute**. Nei Paesi industrializzati, infatti, si è verificata una preoccupante diffusione di patologie cronicodegenerative all'origine delle quali intervengono molteplici fattori, tra i quali l'alimentazione riveste un

FOCUS

Si stima che in **Europa**, ogni anno, siano **300.000** i decessi correlati all'obesità, ai quali è attribuibile una spesa sanitaria pari al **7%** di quella totale⁽¹⁾. In Italia, i costi diretti dell'obesità sono stimati in **23 miliardi di euro l'anno**, di cui il **64%** dovuti a ricoveri ospedalieri⁽²⁾.

ruolo importante non solo come fattore di rischio ma soprattutto come fattore protettivo.

In particolare, l'obesità e le patologie croniche ad essa associate costituiscono un grave problema di salute e hanno un significativo impatto economico sul sistema sanitario nazionale. L'obesità sta diventando una vera e propria emergenza sanitaria ed economica anche nel nostro Paese, soprattutto per quanto riguarda bambini e giovani: in percentuale, il **23,6% dei bambini italiani è sovrappeso e il 12,3% è obeso**⁽³⁾.

Tale preoccupante scenario relativo alla diffusione del sovrappeso e dell'obesità nella nostra società è attribuibile, oltre che a fattori di tipo genetico, all'adozione di stili di vita sempre più sedentari associati a scorrette abitudini alimentari.

Strutturare strategie di **prevenzione e sensibilizzazione** su questi temi,

specialmente nei confronti di bambini e adolescenti, riveste oggi un'importanza cruciale: scelte alimentari equilibrate adottate fin dall'infanzia e mantenute poi nell'età adulta, insieme alla pratica di una regolare attività fisica, contribuiscono infatti a ridurre il rischio di insorgenza di patologie quali obesità, malattie cardiache, ipertensione, diabete, alcuni tipi di cancro e osteoporosi.

Il miglioramento dei livelli di conoscenza e comprensione in tema di alimentazione e salute, la disponibilità di strumenti pratici per effettuare scelte alimentari consapevoli e la pratica di uno stile di vita attivo, rappresentano il presupposto per un miglioramento della qualità della vita.

STRUMENTI INFORMATIVI PER FAVORIRE UNA SCELTA CONSAPEVOLE: L'IMPORTANZA DELL'ETICHETTATURA NUTRIZIONALE

Per contrastare la crescente diffusione di fenomeni dovuti alle scorrette abitudini alimentari, è **necessario strutturare interventi integrati d'informazione e di educazione alimentare, azioni che consentono ai consumatori di poter disporre**

Una spesa consapevole è il primo passo verso un'alimentazione sana ed equilibrata, a tutela della propria salute

di strumenti idonei per valutare consapevolmente le proprie scelte alimentari e di consumo.

In primo luogo, è fondamentale la realizzazione di **campagne di educazione alimentare**, allo scopo di formare la capacità critica dei consumatori fornendo una serie di semplici informazioni e indicazioni per realizzare una dieta salutare. Infatti, solo attraverso una conoscenza almeno basilare dei principi di una



sana alimentazione, il consumatore può operare scelte alimentari corrette a partire dall'acquisto dei prodotti: **una spesa consapevole è il primo passo verso un'alimentazione sana ed equilibrata, a tutela della propria salute.**

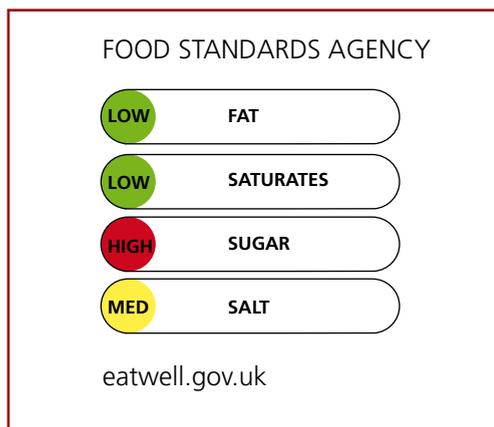
In questo ambito, **le informazioni nutrizionali presenti sull'imballaggio degli alimenti**, raggiungendo un'ampia fascia di popolazione, **consentono una capillare diffusione dell'informazione e rappresentano uno strumento di sensibilizzazione sull'importanza della nutrizione e sulla prevenzione alimentare.**

Un sistema corretto ed efficace di **etichettatura nutrizionale** è un valido strumento di informazione sul profilo nutrizionale degli alimenti, e **favorisce una più immediata comprensione delle informazioni di carattere nutrizionale da parte del consumatore.**

ALLA RICERCA DI UN MODELLO DI ETICHETTATURA NELLA PANORAMICA EUROPEA

Negli ultimi anni in Europa sono stati inoltre introdotti numerosi modelli di rappresentazione grafica dell'informazione nutrizionale ad opera di diversi attori della filiera alimentare.

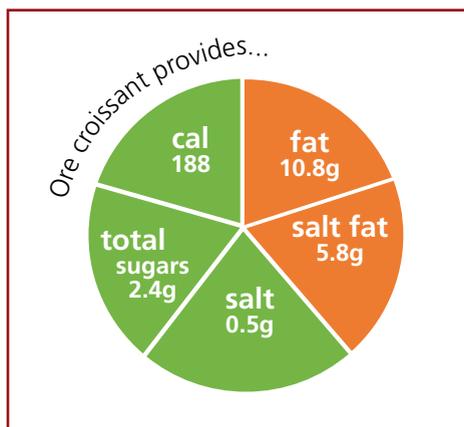
Multiple traffic lights



I *Multiple traffic lights* (*Semafori*) sono sistemi di etichettatura, diffusi nel Regno Unito, sviluppati e promossi dalla FSA (Food Standard Agency), che utilizzano i colori verde, arancione e rosso per indicare un basso, medio o elevato contenuto di uno specifico nutriente rispetto ai 100 g del prodotto alimentare a cui si riferiscono⁽⁴⁾.

Tuttavia, la maggior parte degli alimenti non vengono assunti in porzioni da 100g, perciò i traffic lights non forniscono ai consumatori delle informazioni chiare rispetto alla porzione di alimento effettivamente consumata.

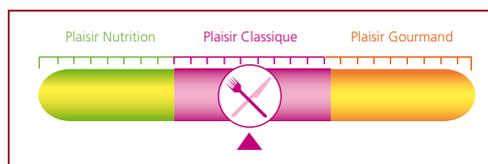
Wheel of health



Nel 2004 in Gran Bretagna è stata sviluppata da Sainsbury⁽⁵⁾ la *Wheel of health*, un'etichetta basata sulla codifica tramite colori dei Multiple traffic lights: i colori indicano un basso (verde), medio (arancione) o alto (rosso) quantitativo di nutrienti, per porzione, rispetto ai valori giornalieri consigliati dalle GDA.

Tale rappresentazione può risultare di non immediata comprensione poiché, in presenza di più colori, il consumatore potrebbe incontrare difficoltà nel valutare la qualità nutrizionale complessiva del prodotto.

Curseur nutritionnel



Il *Curseur nutritionnel* è un sistema di etichettatura nutrizionale utilizzato in

Francia, che classifica gli alimenti in tre diverse categorie:

- “*Plaisir Nutrition*”: alimenti particolarmente raccomandati per una sana alimentazione;
- “*Plaisir Classique*”: alimenti idonei al consumo quotidiano;
- “*Plaisir Gourmand*”: alimenti da consumare solo occasionalmente poiché a maggior contenuto di grassi, zuccheri, sale, ecc.

Questo tipo di etichettatura, tuttavia, non fornisce alcuna informazione riguardo alla giusta porzione di alimento da consumare: inoltre, fornendo a priori un ‘giudizio’ sul prodotto, non stimola il consumatore ad incrementare la sua consapevolezza rispetto alla propria alimentazione.

Green Keyhole



Il *Green Keyhole* è un modello di etichettatura utilizzato in Svezia a partire dal 1989. È apposto sui prodotti alimentari che hanno la caratteristica di essere ricchi di fibre e/o poveri di grassi.

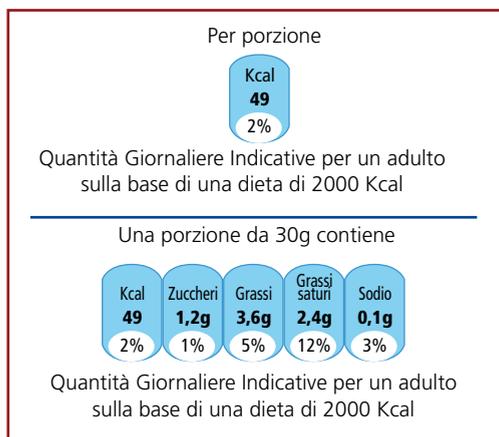
Tuttavia, non viene data alcuna indicazione rispetto alla porzione da

consumare e non si fa riferimento all'apporto in termini di energia e di altri nutrienti conseguente al consumo del prodotto.

Inoltre, nonostante il 95% degli svedesi sia a conoscenza dell'esistenza di tale etichettatura⁸, alcuni studi scientifici non ne hanno dimostrato la reale efficacia nel guidare il consumatore verso la scelta di prodotti più salutari⁽⁶⁻⁷⁾.

GDA

Le *Guideline Daily Amounts* (GDA) sono state sviluppate dalla CIAA (*Confederation of the food and drink industries of the EU*) con il principale scopo di uniformare a livello europeo l'informazione nutrizionale.



Le GDA indicano in grammi e percentuale il contributo di una porzione di alimento rispetto alla

quantità indicativa giornaliera ritenuta adeguata per un adulto, in termini di energia (calorie) e nutrienti chiave.

Le GDA sono calcolate sui fabbisogni nutrizionali medi di un adulto sulla base delle linee guida internazionali, Europee ed italiane.

L'approccio delle GDA offre all'utente la possibilità di comparare il profilo nutrizionale dei prodotti e di monitorare le proprie assunzioni alimentari, in particolare per quanto riguarda i nutrienti al cui introito è necessario prestare attenzione, ovvero sodio, grassi, grassi saturi e zuccheri semplici.

CORRETTA ETICHETTATURA NUTRIZIONALE SUL PRODOTTO: PUNTI CHIAVE

Un'efficace etichettatura non deve fornire giudizi discriminanti tra alimenti "buoni" e alimenti "cattivi", ma è in grado di fornire al consumatore degli strumenti di valutazione che gli consentano di operare in autonomia delle scelte informate e consapevoli, secondo i seguenti parametri:

- **Chiarezza e Comprensibilità:** una corretta etichetta nutrizionale deve essere di facile lettura e comprensione.
- **Omogeneità:** per garantire una maggiore coerenza nella

comunicazione nutrizionale, occorre adottare un approccio omogeneo nella formulazione e presentazione dei messaggi.

- **Valori di riferimento:** per una sua corretta e valida impostazione, occorre selezionare i parametri nutrizionali da includere in etichetta in base alla loro significatività (in relazione al controllo del valore nutritivo e della sicurezza nutrizionale) e stabilire idonei valori di riferimento in funzione dei fabbisogni medi di un adulto.
- **Porzione:** i valori presenti in etichetta non dovrebbero essere solo espressi secondo un quantitativo standardizzato (come ad esempio il comune riferimento ai 100 grammi) ma secondo una porzione media normalmente assunta.

QUANTO SONO CONSAPEVOLI I CONSUMATORI EUROPEI?

Un recente studio condotto dall'EUFIC (European Food Information Council) ha evidenziato che, mediamente, solo il **27% degli intervistati consulta le informazioni nutrizionali dei prodotti al momento della spesa, con percentuali più alte nel Regno Unito e più basse in Francia. Fra questi consumatori, la maggioranza indica la tabella**



FOCUS

Un consumatore informato e consapevole è in grado di assumere un ruolo attivo nei confronti della propria qualità di vita e di quella dell'intera società, diventando un fattore di miglioramento continuo nel richiedere, ad esempio, alimenti più validi dal punto di vista nutrizionale o un loro "porzionamento" nutrizionalmente adeguato.

nutrizionale e l'etichettatura nutrizionale GDA (oltre il 40% dei consumatori inglesi e francesi) come le **fonti principali da cui ricavare informazioni**⁽⁸⁾.

Anche i Multiple traffic lights sono largamente riconosciuti fra i consumatori inglesi: il 79% degli intervistati ha dichiarato di averne sentito parlare e ben l'81% ha riferito di averlo visto sulle confezioni.

Tuttavia, la **codifica tramite colori viene spesso interpretata erroneamente**: il 73% dei consumatori ritiene che il semaforo rosso indichi un prodotto alimentare che sarebbe meglio evitare⁽⁴⁾. Questa scorretta interpretazione genera una sorta di discriminazione tra alimenti "buoni" e alimenti "cattivi" e alcuni prodotti potrebbero quindi essere penalizzati dalla scelta del consumatore.

CONCLUSIONI

Le nuove emergenze di salute pubblica, quali obesità e malattie cronico-degenerative, collegate in maniera diretta o indiretta all'alimentazione, evidenziano la necessità di una impellente e duratura modifica degli stili di vita adottati dalla popolazione in molti Paesi occidentali.

In questo quadro, si impone la necessità di diffondere strumenti in grado di fornire alla popolazione elementi sempre più chiari di identificazione e valutazione dei parametri nutrizionali necessari in funzione dei propri fabbisogni, allo scopo di **rendere il consumatore parte attiva e consapevole del processo di selezione, scelta e gestione dei prodotti alimentari**.

L'etichettatura nutrizionale è in questo senso uno **strumento chiave per fornire ai consumatori maggiori informazioni riguardo ai prodotti alimentari presenti sul mercato e quindi favorire scelte alimentari sempre più consapevoli**.

A questo proposito, recenti ricerche dimostrano come le GDA siano attualmente il modello di etichettatura più conosciuto e meglio compreso dai consumatori europei⁽⁴⁾.



Le GDA rappresentano ad oggi il modello più efficace di rappresentazione grafica delle informazioni nutrizionali, in grado di fornire indicazioni sulle percentuali di nutrienti contenute in una porzione di prodotto rispetto ai fabbisogni medi di un adulto in termini di energia (calorie) e nutrienti chiave.

In questo modo, le GDA permettono di scegliere e confrontare il profilo nutrizionale dei prodotti senza formulare “giudizi”, incrementando quindi la consapevolezza dei consumatori e la capacità di operare in autonomia scelte alimentari consapevoli.

Attualmente non esiste una legislazione armonizzata in merito che renda omogenea la formulazione e la presentazione dei modelli: **è fondamentale identificare un modello di etichettatura condiviso allo scopo di uniformare i messaggi, ottimizzare l'impatto comunicazionale dell'etichetta, garantire una maggiore coerenza nella comunicazione nutrizionale dei prodotti alimentari in Europa e facilitare il processo di apprendimento del consumatore.**

Le GDA sono attualmente il modello di etichettatura più conosciuto e meglio compreso dai consumatori europei

Bibliografia

- 1) Carruba, M. Nuovi stili di vita e piramide alimentare della salute: quale approccio? Atti Dietecom Italia, 2007; 6-10.
- 2) Gruppo di Lavoro del Ministero della Salute (D.M. del 1.09.2003): Elaborazione del tipo di dieta verso cui indirizzare il cittadino, consigliando le opportune variazioni, Relazione conclusiva, giugno 2004.
- 3) Ministero del Lavoro, salute e solidarietà sociale. Indagine “Okkio alla salute” 2008
- 4) Beard TC, Nowson CA, Riley MD. Traffic-light food labels. Med J Aust. 2007 Jan 1;186(1):19
- 5) Feunekes GIJ, Gortemaker IA, Willems AA, van den Kommer LM. Front-of-pack nutrition labelling: Testing effectiveness of different nutrition labelling formats front-of-pack in four European countries. Appetite 2008, Volume 50, Issue 1:57-70
- 6) Larsson I, Lissner L. The ‘Green Keyhole’ nutritional campaign in Sweden: do women with more knowledge have better dietary practices? Eur J Clin Nutr. 1996 May;50(5):323-8.
- 7) Lindholm L, Janlert U, Karlsson KE, Waldau S, Weinehall L. The “green keyhole” project for public health. The effect of society’s impact on health is difficult to measure. 1997 May 14;94(20):1905-7.
- 8) EUFIC. Pan-European consumer on in-store behaviour, understanding and use of nutrition information on food labels, and nutrition knowledge. 2008.

Colazione all'italiana, un modello alimentare completo

L'importanza di un approccio 'olistico' all'alimentazione

Roberto Ciati

Responsabile relazioni
scientifiche esterne Barilla G&R

I cibi tipici della colazione all'italiana: il loro ruolo per un inizio equilibrato e una corretta alimentazione. Come nasce il modello della Colazione all'italiana

C'è un modo tutto italiano di iniziare la giornata e affonda le radici in tradizioni e riti antichi. Gli studiosi parlano, infatti, di antropologia della prima colazione, una "cerimonia" del risveglio" che dà il là alla giornata e incide sul livello di benessere complessivo e sulla qualità delle relazioni delle persone. Infatti l'Italia è l'unico Paese dove la prima colazione ha un doppio significato: significa pasto, ma indica anche il gesto di "collazionare", mettere insieme.

Approfondiamo i benefici nutrizionali e sfatiamo alcune credenze.

- *È fondamentale fare la colazione:* la prima colazione ha innanzitutto la funzione di interrompere il lungo digiuno notturno, il nostro organismo, dopo diverse ore senza alimentazione, ha bisogno di idratarsi, di assumere energia e

nutrienti, di ripristinare le scorte di glucosio.

- *Fare colazione ha un ruolo principale nel controllare l'energia* lungo la giornata in quanto aiuta ad una migliore distribuzione ed evita possibili sovraccarichi, soprattutto a pranzo, che implicherebbero disagi alla persona.
- *Una corretta prima colazione dà benefici a tutto l'organismo:* chi consuma regolarmente la prima colazione è meno predisposto all'obesità e ad altri rischi, connessi all'obesità ma non solo, come l'innalzamento dei livelli plasmatici di trigliceridi e di colesterolo e quindi alle patologie cardiovascolari
- *La colazione del mattino migliora i livelli di attenzione,* le capacità di memorizzazione, di comprensione e di calcolo, oltre alla resistenza nell'attività fisica
- *Si deve fare una buona prima*

colazione anche se si è a dieta:

proprio chi vuole ridurre l'apporto energetico deve controllare la sensazione di fame lungo la giornata

- *L'apporto calorico lo possiamo indicare un obiettivo del 15-20 per cento del fabbisogno giornaliero,* senza essere rigidi quando ci diamo degli obiettivi di buona alimentazione e perché il fabbisogno calorico è molto individuale: dipende dall'età, dal sesso, dalla corporatura, dal metabolismo, dall'attività che si svolgerà nella giornata.

Prima Colazione Italiana: le sue valenze

Come rappresentare in modo semplice e chiaro le virtù della Prima Colazione Italiana? Il simbolo è quello della piramide che ci fornisce chiare e semplici indicazioni nutrizionali:

- La base è rappresentata dalla grande varietà dei prodotti da forno come

Il tempo della prima colazione: trovare il proprio ritmo del risveglio per trasformare in positivo le relazioni del mattino.

Silvia Vegetti Finzi

Psicologa clinica e scrittrice

Aspetti relazionali e psicologici della fase del risveglio, uno dei momenti più cruciali, quando il pensiero si dispone ad affrontare i compiti della giornata. A volte le scadenze imminenti del giorno irrompono troppo in fretta

o con troppa violenza rispetto al rilassamento del corpo e alla solitudine difensiva del sonno, alterando i ritmi biologici del risveglio. Focus sul bioritmo personale e sull'importanza di allineare il proprio tempo interiore con quello esteriore. Analisi del momento della prima colazione, un'occasione importante per ritrovare il proprio centro di gravità emotivo. Analisi delle dinamiche relazionali che si scatenano al momento dell'elaborazione della separazione, esperienza topica, che segna il vissuto contemporaneo.

pane, biscotti, fette biscottate, brioche, e poi dai fiocchi di cereali e dal latte o yogurt.

- Sopra troviamo la frutta, un alimento che non dovrebbe mancare al mattino.
- Più in alto le bevande calde: caffè, latte e tè.
- La piramide si restringe al livello degli alimenti ricchi di zuccheri e grassi.

Gli zuccheri vanno consumati con moderazione, burro e prodotti spalmabili solo saltuariamente, uno sfizio per variare la prima colazione.

A ciascuno la sua colazione

Un menu del mattino ideale per tutti? In realtà non esiste. È importante adattare il menu al tipo di giornata che ci attende e senza rifarsi necessariamente a modelli predefiniti.

Privilegiamo, secondo i casi, cibi che ci regalano energia a breve, medio o lento rilascio: se dopo colazione prevediamo di sostenere un'intensa attività fisica, ci conviene puntare, oltre che sugli amidi di pane, sui biscotti ecc. anche sui carboidrati semplici (marmellata, frutta), che vengono bruciati rapidamente dall'organismo e ci danno subito la carica. Invece, se trascorriamo la giornata in ufficio, inchiodati alla scrivania, potremmo aver bisogno di un surplus di fibre per aiutare l'intestino.

La Prima Colazione all'italiana è un modello di riferimento perché:

- punta sull'equilibrio, non sull'efficienza, sulla velocità
- vince il confronto con gli altri modelli di colazione diffusi nel mondo, a cominciare da quello tradizionale anglosassone a

base di uova, formaggi e salumi.

Quest'ultimo menu, infatti, fornisce quantità troppo elevate di proteine animali e acidi grassi saturi, poche fibre e poche vitamine.

- consente di soddisfare gusti diversi con la sua estrema varietà di proposte di prodotti da forno, non su un modo monotono e univoco di iniziare la giornata
- è sana e prevede un mix corretto di nutrienti, utili a fare il pieno di energia senza affaticare l'organismo
- mette al centro le relazioni e gli affetti, la carica emotiva con la quale usciamo dal letto e mettiamo piede nel nuovo giorno

La Prima Colazione Italiana, oltre ad avere un grande valore nutrizionale è anche una preziosa coccola quotidiana: il primo gesto d'amore che ogni giorno riserviamo a noi stessi e a chi è al nostro fianco.



COLAZIONE all'ITALIANA
un gesto d'amore

COLAZIONE ALL'ITALIANA: UN GESTO D'AMORE



Riaffermare la validità di un modello alimentare tipicamente italiano. Una validità che va ben oltre il suo valore nutrizionale. Questo l'obiettivo di **"Colazione all'italiana: un gesto d'amore"**, un progetto di grande valore scientifico promosso da Mulino Bianco in collaborazione con un gruppo multidisciplinare di esperti: l'antropologo Marino Niola, il medico nutrizionista Marisa Porrini, lo psichiatra e psicoterapeuta Gustavo Pietropoli Charmet e la psicologa e scrittrice Silvia Vegetti Finzi. Insieme, questi studiosi hanno messo a punto un modello di colazione all'italiana che, per la prima volta, sintetizza in forma grafica non soltanto gli alimenti più salutari da consumare al mattino, ma anche le virtù psicologiche e relazionali del primo pasto della giornata.

Colazione all'italiana

Comportamenti e ingredienti per un risveglio caldo, piacevole ed equilibrato

Il modello della colazione all'italiana

Nella piramide, dal basso verso l'alto, gli alimenti da consumare più o meno frequentemente a colazione. Le parole che circondano la piramide raccontano i sentimenti che regalano un buon inizio di giornata.



Tutti i benefici nutrizionali e psicologici

Il Modello di Colazione all'italiana fornisce un corretto mix di nutrienti, utili per fare il pieno di energia senza appesantire l'organismo. Inoltre, è in grado di soddisfare i gusti di tutti grazie alla sua estrema varietà di proposte, per cominciare la giornata con un dolce e morbido risveglio. Infine, pone al centro le relazioni e gli affetti, da cui deriva la carica emotiva indispensabile per affrontare gli impegni quotidiani. Non è un caso che la nostra sia l'unica lingua dove la parola colazione ha un doppio significato: vuol dire pasto, certo, ma racchiude in sé anche la radice del verbo "collazionare", cioè "mettere insieme". Negli ultimi anni, il valore nutrizionale della colazione è stato evidenziato da numerosi studi scientifici: questo pasto, infatti, ha la funzione di interrompere il digiuno notturno, aiutando l'organismo a idratarsi, ripristinare le scorte di glucosio, assumere energia e nutrienti. Inoltre, consente di distribuire meglio l'apporto energetico nell'arco della giornata, evitando possibili sovraccarichi,

“
La colazione equilibrata dovrebbe essere pari a circa il 15-20% del fabbisogno calorico giornaliero
”

soprattutto a pranzo. In più, è un'abitudine benefica per tutto l'organismo: chi la consuma regolarmente è meno predisposto

all'obesità e ad altri rischi come l'innalzamento dei livelli plasmatici di trigliceridi e colesterolo, tra i principali nemici del sistema cardiovascolare. Senza contare, poi, che mangiare al mattino permette di migliorare i livelli di attenzione, la capacità di memorizzazione, di comprensione e di calcolo, oltre alla resistenza nell'attività fisica. Una colazione equilibrata dovrebbe fornire circa il 15-20% del fabbisogno calorico giornaliero. La colazione dovrebbe variare in base al sesso, all'età e al tipo di giornata che ci attende, privilegiando a seconda dei casi alimenti che garantiscono energia pronta all'uso (zuccheri) o a lento rilascio (carboidrati).

Il valore della colazione all'italiana, però, non si limita agli

aspetti nutrizionali, ma riguarda anche la sfera emotiva e relazionale. Esistono infatti diversi modi di affrontare il risveglio: c'è chi si concede qualche minuto sotto le coperte prima di iniziare la giornata, chi si sveglia presto per preparare la tavola con cura e chi non rinuncia mai ad usare la sua tazza preferita.

Per vivere in armonia questo particolare momento occorre quindi cercare modalità di convivenza, punti

“
Pone al centro le relazioni e gli affetti, da cui deriva la carica emotiva indispensabile per affrontare gli impegni quotidiani
”

di incontro, esperienze di condivisione. Nulla di meglio, in questo senso, che consumare con i propri cari una buona colazione, dove ciascun membro della famiglia possa fare provvista dell'amore e della sicurezza indispensabili per affrontare l'imminente separazione dalla casa e dagli affetti. Ecco perché il primo pasto della giornata merita di essere preparato e gustato con particolare cura, sottraendolo alla fretta che caratterizza la nostra epoca: è una piccola cerimonia domestica preziosa per gli adulti ma soprattutto per i bambini, che grazie a questa abitudine si sentono rassicurati sulla stabilità del mondo e sulla solidità della famiglia.

5 motivi per dire "Sì" alla colazione

- 1 Regala dolcezza
- 2 Valorizza lo stare insieme
- 3 Risponde ai gusti di ciascuno
- 4 Assicura relax ed energia
- 5 Ci dà sempre piacere e salute



La dieta nei primi due anni di vita come prevenzione

Carlo Agostoni

Clinica Pediatrica, Ospedale San Paolo,
Università degli Studi di Milano.

Molta attenzione è stata in questi ultimi anni rivolta alla prevenzione dell'obesità in età scolare e nell'adulto. La maggior parte degli interventi istituzionali e delle linee guida in merito sono stati infatti rivolti a queste fasce d'età.

Relativamente poca attenzione è stata invece rivolta al ruolo della prevenzione prenatale e nei primi due anni di vita. Di particolare interesse è il concetto di "programming" cioè l'idea che "uno stimolo o un insulto durante un periodo critico o sensibile dello sviluppo può avere effetti a lungo termine o per tutta la vita sull'organismo".

L'evidenza che la nutrizione precoce ha questa capacità di "programmare" effetti nell'animale è comprovata da numerosi studi ed è sorprendente. Nell'uomo studi osservazionali retrospettivi hanno dimostrato una correlazione diretta fra, ad esempio, peso alla nascita e nei primi mesi di vita e malattie croniche degenerative dell'adulto, e i risultati di interventi clinici randomizzati stanno facendo emergere sempre più chiaramente che



la nutrizione nei primi due anni di vita ha un impatto cruciale sulla salute nelle età successive e, in particolare, sul rischio di malattie cardiovascolari, obesità e sullo sviluppo della funzione cognitiva.

D'altra parte le caratteristiche fisiologiche del bambino nei primi due anni di vita sono peculiari; molte delle sue capacità funzionali sono immature e la "programmazione" della loro

maturazione può essere condizionata da eccessi o difetti di nutrienti della dieta. Il latte materno, con la sua specificità, è l'alimento completo e ideale per il primo semestre di vita, ed è alla base del concetto di "prevenzione primaria" del rischio di malattie cronico-degenerative dell'adulto. Dopo l'inizio dello svezzamento fino al terzo anno di vita c'è però bisogno di un'attenzione particolare per la nutrizione infantile, perché il rischio di squilibri alimentari può iniziare proprio in questo periodo.

Un esempio per tutti: il consumo di latte vaccino nel secondo semestre di vita ancora eccessivamente elevato, nonostante le numerose raccomandazioni che ne sconsigliano l'uso nel primo anno di vita, perché adatto per composizione all'alimentazione adulta, ma certo non per quella infantile. Dai dati disponibili, emerge infine l'attenzione che va rivolta anche allo svezzamento e agli alimenti introdotti in questo periodo, sia per la qualità nutrizionale che per le quantità.

Il Comitato di Nutrizione

dell'ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) ha recentemente rivisto l'evidenza sugli effetti degli alimenti nel corso del divezzamento e l'importanza potenziale di specifici nutrienti, tenendo presente la realtà e le condizioni di vita dei bambini nati a termine nel corso del primo anno di vita in ambito europeo. Non si tratta di linee guida, ma del punto sulla situazione delle conoscenze oggi, per esprimere i limiti entro cui muoversi dal punto di vista delle raccomandazioni per nuovi studi, e degli atteggiamenti più consoni entro cui adattare le realtà tradizionali locali relative al divezzamento. Se l'allattamento esclusivo al seno per 6 mesi è il goal maggiormente desiderabile a livello di popolazione, viene ribadito che a livello di singolo individuo i solidi vengano introdotti non prima della 17° settimana e non oltre la 26° settimana di vita. In seguito, la scala di introduzione degli alimenti può seguire le tradizioni familiari e le usanze locali, tenendo presenti i seguenti punti: Non c'è, allo stato delle attuali conoscenze, alcuna evidenza scientifica convincente che l'evitamento, o il ritardo, nella introduzione di antigeni particolari sia associata ad un ridotto rischio di allergie. Nel corso del divezzamento, occorre che all'allattato al seno sia fornito il quantitativo di ferro necessario a

prevenire stati carenziali attraverso alimenti adeguati. Poiché il latte vaccino fresco è una fonte molto povera di ferro, ne consegue che non dovrebbe essere introdotto come principale fonte di calcio prima del dodicesimo mese di vita. Il glutine andrebbe introdotto non prima dei 4 mesi, e non dopo i 7 mesi, e preferibilmente in maniera graduale, mentre il piccolo è ancora allattato al seno, per il minore rischio di celiachia, diabete di tipo I, ed allergia al glutine. I bambini di famiglie



La nutrizione nei primi due anni di vita ha un impatto cruciale sulla salute nelle età successive e, in particolare, sul rischio di malattie cardiovascolari, obesità e sullo sviluppo della funzione cognitiva

vegetariane dovrebbero sempre ricevere quantitativi di latte o latticini sufficienti a sostenerne i fabbisogni di proteine e calcio. Al di là di queste puntualizzazioni, va sottolineato il suggerimento di mantenere l'allattamento al seno durante il periodo di introduzione dei solidi. È auspicabile che le nuove curve

di crescita dell'OMS, riferite ad allattati al seno, contribuiscano a questo scopo.

Bibliografia

Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46:99-110.

Prevenzione primaria e nuovi approcci terapeutici all'obesità

Silvia Scaglioni

Clinica Pediatrica Ospedale S.Paolo,
Università degli Studi di Milano.

L'aumento di prevalenza in Italia e la rilevanza clinica delle complicanze del sovrappeso hanno motivato la Società Italiana di Pediatria a formulare, con la collaborazione di esperti della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica, Società Italiana di Nutrizione Pediatrica, Società Italiana di Medicina dell'Adolescenza, Società Italiana di Medicina Preventiva e Sociale, Associazione Culturale Pediatri, Federazione Italiana Medici Pediatri, una Consensus su prevenzione, valutazione clinica e trattamento di sovrappeso ed obesità nel bambino e nell'adolescente.

Il documento condiviso si pone l'obiettivo di diffondere le attuali conoscenze basate sull'evidenza, per uniformare l'intervento e mettere i pediatri in grado di effettuare un efficace intervento preventivo di popolazione, una corretta valutazione di sovrappeso e rischio metabolico e la gestione del bambino e dell'adolescente obesi.

Il sovrappeso rappresenta una condizione clinica da affrontare tempestivamente perché la precocità dell'intervento assicura migliori risultati

L'equilibrio con cui il bambino cresce è fondamentale non solo per la sua salute fisica, ma anche per quella psichica. L'alimentazione deve assicurare una corretta crescita, evitando carenze che possono portare a vari gradi di malnutrizione, o eccessi.

e aiuta la prevenzione delle complicanze metaboliche. La prevenzione costituisce l'approccio con il miglior rapporto costo-beneficio per il controllo dell'obesità.

L'obesità è una malattia multifattoriale e pertanto gli interventi preventivi devono essere attuati su tutti i fattori causali. Nei Paesi industrializzati la maggioranza dei bambini è esposta a fattori ambientali che favoriscono lo sviluppo dell'obesità ed è quindi necessario, oltre agli interventi specifici nelle famiglie, nelle scuole e nell'ambiente medico, un approccio preventivo universale la cui responsabilità spetta di diritto-dovere all'amministrazione politica, in accordo con le Società Scientifiche. La responsabilità dell'attuazione degli interventi preventivi integrati e coordinati a livello regionale e nazionale

va demandata a genitori, insegnanti e dirigenti scolastici, pediatri, associazioni sportive, operatori dei dipartimenti di Prevenzione e Sanità Pubblica ed Unione Consumatori. Il coinvolgimento dei genitori nel programma di prevenzione prevede sane abitudini alimentari per tutta la famiglia: consumare in famiglia la prima colazione ed il maggior numero di pasti, utilizzare porzioni moderate, condividere le scelte per una corretta alimentazione con i figli, evitare di utilizzare il cibo come premio o castigo, evitare la proibizione di alcuni alimenti, evitare l'uso di bevande dolcificate al posto dell'acqua ed incrementare a 5 porzioni al giorno l'assunzione di frutta e verdura evitando l'uso dei succhi di frutta come sostituti della frutta. L'approccio preventivo ha come obiettivo il potenziamento per tutta

la famiglia dell'attività fisica quotidiana ed il contrasto delle occasioni di sedentarietà. Viene riconosciuto il ruolo negativo della televisione a qualsiasi età ed i genitori vengono invitati a controllare l'uso della TV da parte dei figli, spegnere la TV durante i pasti, non permettere la TV nella stanza da letto dei bambini e spiegare ai bambini il vero scopo degli spot pubblicitari. Incrementare le possibilità di praticare attività fisica per tutta la famiglia ogni giorno può essere spiegato limitando l'uso del computer e dei video game, incrementando l'abitudine a camminare insieme per raggiungere scuola, palestra, chiesa, ecc. invece di utilizzare l'auto e permettendo, compatibilmente con le risorse economiche familiari, la pratica di attività sportive piacevoli e gradite ai figli.

La Consensus indica le responsabilità e gli interventi specifici per ogni categoria professionale coinvolta. I pediatri sono invitati a mostrare ai genitori le conseguenze dei vari comportamenti per promuovere ciò che è più vantaggioso per la salute dei loro figli, puntando sul ruolo di modello che deve essere assunto dai genitori, incoraggiare l'allattamento al seno a richiesta più a lungo possibile, e comunque almeno per i primi sei mesi di vita, consigliare l'inizio del divezzamento non prima



dei sei mesi e un'assunzione adeguata ai fabbisogni di proteine, carboidrati complessi e fibre.

L'equilibrio con cui il bambino cresce è fondamentale non solo per la sua salute fisica, ma anche per quella psichica.

L'alimentazione deve assicurare una corretta crescita, evitando carenze che possono portare a vari gradi di malnutrizione, o eccessi che possono determinare la comparsa di obesità essenziale, ipercolesterolemia, ipertensione, diabete di tipo 2 e sindrome metabolica.

La crescita è un processo dinamico da valutare nel tempo. La periodica misurazione dei parametri corporei e la relativa comparazione con quelli

precedentemente registrati, permettono al pediatra di individuare i soggetti a rischio di obesità (precoce adiposità rebound) sui quali effettuare un intervento mirato.

Ulteriore compito del pediatra è quello di favorire lo sviluppo di un corretto rapporto col cibo, fondamentale per un adeguato sviluppo psicofisico e per la prevenzione della comparsa di disturbi del comportamento alimentare.

Le abitudini alimentari acquisite durante l'infanzia persistono nella vita adulta e ne condizionano la salute. Fattori innati, acquisiti ed ambientali sembrano giocare contemporaneamente ruoli fondamentali

nell'apprendimento ed nell'auto regolazione dell'alimentazione.

L'individuo è predisposto geneticamente a preferire cibi dolci e ad evitare quelli aspri ed amari.

Le preferenze innate dell'individuo vengono, però, ben presto condizionate dalle precoci esperienze che il bambino compie, sia dal punto di vista qualitativo che quantitativo.

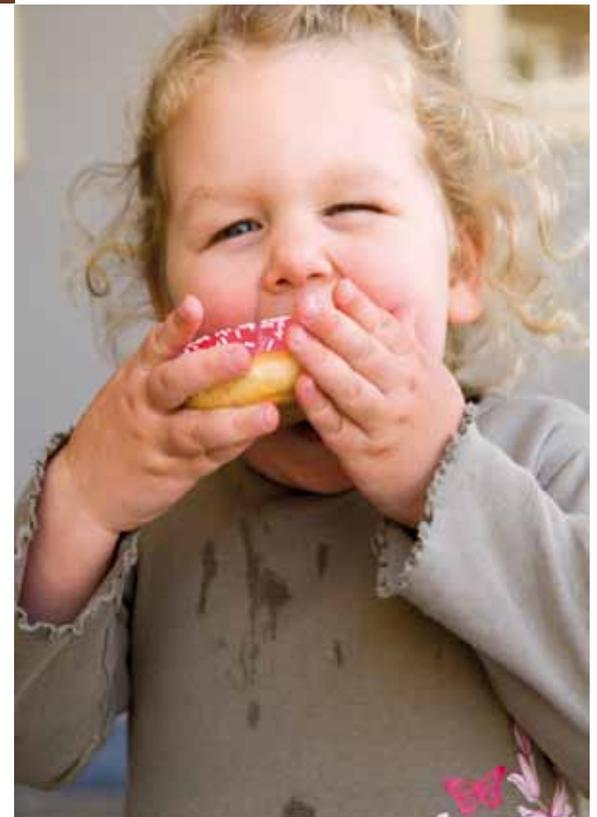
Gli studi di Clara Davis hanno dimostrato che all'età di 1-3 anni l'intake energetico è adeguato quando vengono offerti cibi elementari, non raffinati e ricchi di fibra alimentare. Assumendo cibi semplici, i bambini scelgono la loro dieta ed hanno una



degli Alimenti e della Nutrizione - Dipartimento di Prevenzione consiste nell'organizzazione di menù nutrizionalmente corretti per le mense scolastiche, nello sviluppo di laboratori del gusto per bambini di 8-10 anni e di programmi di educazione alimentare diretti a bambini ed adolescenti in sinergia con l'istituzione scolastica e le famiglie. La formazione degli insegnanti è individuata come la via per l'applicazione di corrette metodologie per facilitare la correzione di abitudini alimentari scorrette. Il contributo che viene richiesto alla scuola è di incrementare il tempo scolastico dedicato all'attività fisica

crescita regolare senza il bisogno di istruzioni da parte degli adulti. Con l'offerta ripetuta di altri tipi di cibi, il bambino apprende nuovi elementi e nuovi gusti e si ha una modificazione dell'intake energetico. Ecco come il fattore ambientale costituisce l'elemento chiave dell'acquisizione o perdita del controllo ed dell'auto regolazione dell'alimentazione. All'età di 2 anni si sviluppa fisiologicamente la "neofobia" definita come la paura nei riguardi di un nuovo cibo, che tende a rendere sempre più monotona la dieta qualora i genitori non siano sensibilizzati a dare il buon esempio e a continuare a stimolarli con nuovi sapori in un ambiente piacevole. L'assunzione di nuovi e salutari

alimenti può essere favorita dalla frequente offerta. Anche la densità energetica dei cibi determina la scelta: si preferisce l'elevata densità dell'alimento per una predisposizione genetica verso cibi più calorici, che ai fini della sopravvivenza risulta più vantaggioso per l'organismo. Per accertare che le indicazioni fornite siano state comprese e seguite è necessario che il pediatra, almeno una volta all'anno, rilevi le abitudini alimentari e valuti l'accrescimento staturponderale del bambino. L'intervento suggerito agli operatori del Servizio di Igiene



valorizzandone l'aspetto educativo, non permettere l'installazione di distributori di snack e bevande dolcificate nella scuola favorendo invece durante la merenda l'uso di snack salutari e di inserire nei programmi scolastici principi per la decodifica dei messaggi pubblicitari da parte dei ragazzi. Anche alle Associazioni dei Consumatori vengono dati suggerimenti per contribuire alla prevenzione del sovrappeso: esigere l'obbligo di etichette nutrizionali chiare e dettagliate sui prodotti alimentari confezionati, informazioni pubblicitarie non ingannevoli rivolte ai bambini ed un miglioramento della qualità nutrizionale dei prodotti confezionati. Migliori abitudini alimentari possono essere favorite anche dal contenimento dei prezzi di alimenti quali frutta e verdura e dalla proibizione dell'associazione a prodotti alimentari di premi diretti ai bambini. Tali interventi, però, verrebbero vanificati se non coadiuvati da una politica coerente del Governo e delle istituzioni politiche. La Consensus auspica che l'obesità venga definita come una malattia di interesse sociale e che vengano predisposti finanziamenti adeguati per programmi di prevenzione a livello nazionale, ridotti gli spot pubblicitari di alimenti

diretti ai bambini ad un massimo del 5% del totale degli spot pubblicitari per alimenti e proibita l'associazione a prodotti alimentari di collezioni, club e premi diretti ai bambini.

La Consensus affronta anche il tema della terapia e auspica che il trattamento venga iniziato a partire dalla condizione di sovrappeso senza attendere che il bambino e l'adolescente diventino obesi. Il pediatra di libera scelta dovrebbe rappresentare il riferimento per prevenzione e terapia del bambino e dell'adolescente con sovrappeso ed obesità. Qualora vi sia il dubbio di un'obesità secondaria

Alle Associazioni dei Consumatori vengono dati suggerimenti per contribuire alla prevenzione del sovrappeso: esigere l'obbligo di etichette nutrizionali chiare e dettagliate sui prodotti alimentari confezionati, informazioni pubblicitarie non ingannevoli rivolte ai bambini e un miglioramento della qualità nutrizionale dei prodotti confezionati.

o si verifichi ridotta compliance al trattamento si consiglia di inviare il paziente ad un pediatra specialista presso un centro di secondo livello. Il primo obiettivo del trattamento deve essere quello di un'alimentazione e di uno stile di vita sano con il coinvolgimento attivo dei genitori e di

tutta la famiglia. In caso di sovrappeso gli obiettivi saranno quelli di un mantenimento del peso fino ad ottenere un indice di massa corporea (IMC) rientrante nell'intervallo di normalità e di un miglioramento o scomparsa delle complicanze.

Nei bambini od adolescenti in fase di crescita con IMC compatibile con una condizione di obesità e senza complicanze l'obiettivo in un primo tempo sarà il mantenimento nel tempo del peso. Nel bambino con età superiore ai 6 anni e con complicanze, può essere perseguito un calo ponderale fino ad ottenere un miglioramento o la

scomparsa delle complicanze (dislipidemia, resistenza insulinica, ipertensione e sintomi peso-dipendenti quali intolleranza all'esercizio fisico, OSAS, dolori articolari) ed un IMC rientrante nell'intervallo di normalità. È sconsigliato, come primo approccio, l'impiego di diete in generale, in particolare se sbilanciate o fortemente ipocaloriche (iperproteiche, ipoglicidiche o fortemente ipocaloriche).

La figura medica più adatta a monitorare il paziente nella fase di mantenimento è il pediatra di famiglia che effettuerà visite di controllo ad intervalli superiori ai 2 mesi nella fase di riduzione dell'eccesso ponderale e superiori ai 6 mesi nella fase di mantenimento.

Complicanze metaboliche associate all'obesità infantile e salute dell'adulto

Elvira Verduci

Clinica Pediatrica Ospedale S.Paolo,
Università degli Studi di Milano.

Il rischio relativo per un bambino obeso di diventare un adulto obeso aumenta con l'età ed è direttamente proporzionale alla gravità dell'eccesso ponderale. Fra i bambini obesi in età prescolare, dal 26 al 41% è obeso da adulto, e fra i bambini in età scolare dal 42 al 63%, e nell'insieme, il rischio per i bambini obesi di diventarli da adulti varia tra 2 e 6,5 volte rispetto ai bambini non obesi. La percentuale di rischio sale al 70% per gli adolescenti obesi. A parità di età, la mortalità è in genere più elevata negli adulti obesi rispetto ai non obesi. Nel bambino obeso non si può parlare di un vero e proprio rischio di mortalità. Tuttavia, data l'elevata persistenza (30-60%) dell'obesità pediatrica nell'età adulta, è ragionevole ritenere che le modificazioni metaboliche iniziate precocemente siano correlate a morbilità ed anche a mortalità nel medio-lungo termine. La mortalità in età adulta è principalmente dovuta a malattie cardiovascolari, i cui principali fattori di rischio sono

l'ipertensione arteriosa, l'aterosclerosi, la dislipidemia, il diabete mellito. Tutte queste alterazioni metaboliche sono comunemente associate all'obesità e usualmente, in età pediatrica, regrediscono con il dimagrimento. Il bambino obeso dopo alcuni anni presenta alcune alterazioni metaboliche. L'obesità è la conseguenza dell'incapacità di mantenere nel tempo un equilibrio tra intake calorico e spesa energetica. In condizioni di iperalimentazione si avrà un bilancio energetico positivo che determina un immagazzinamento di riserve energetiche. L'eccesso di carboidrati e proteine causa un aumento della loro ossidazione che avviene al 100%, mentre i lipidi in eccesso andranno a costituire il pool di riserva energetica e non un incremento della loro ossidazione. Quando l'iperalimentazione si protrae nel tempo, quindi, si verificheranno: bilancio lipidico positivo, iperinsulinismo, riduzione della lipolisi, ipertrigliceridemia, aumentata lipogenesi



da carboidrati ed incremento della deposizione dei grassi a livello di tessuto adiposo, muscoli e fegato con sviluppo di importanti complicanze cliniche, prime fra tutte l'alterazione del metabolismo glucidico (insulino-resistenza, ridotta tolleranza glucidica, diabete mellito tipo 2) che fanno dell'obesità una malattia cronica che deve essere trattata precocemente. La principale e frequente complicanza metabolica dell'obesità in età pediatrica è l'insulinoresistenza. Si

Tutte le complicanze metaboliche dell'obesità del bambino sono reversibili, completamente o in parte, con il dimagrimento. Anche una moderata perdita di peso è in grado di indurre miglioramenti metabolici rilevanti.

tratta di una condizione caratterizzata dall'incapacità dell'insulina di stimolare adeguatamente l'ingresso di glucosio nelle cellule. E' determinata da cause differenti, ma qualsiasi sia la sua origine, la conseguenza è la diminuita utilizzazione di glucosio che si accumula in circolo e stimola ulteriormente la secrezione di insulina. In una prima fase l'iperinsulinemia che si viene a creare favorisce la captazione cellulare di glucosio, che è in grado inizialmente di superare l'insulino-resistenza e mantenere l'euglicemia. In una seconda fase i livelli glicemici divengono progressivamente più elevati con un ulteriore aumento della secrezione insulinica: in questa fase compare l'intolleranza glucidica. Compaiono valori glicemici post-prandiali elevati (>120 mg/dl) che non determinano una risposta pancreatica adeguata ma, paradossalmente, la riducono portando alla comparsa del diabete mellito di tipo 2.

Gli acidi grassi liberi (FFA) circolanti svolgono un ruolo di primo piano nel determinare l'alterazione del metabolismo glucidico nell'obeso. L'elevata massa adiposa comporta un maggior turnover dei grassi dovuto ad una maggior idrolisi ed una più elevata ri-esterificazione dei trigliceridi. Gli FFA, essendo maggiormente disponibili, vengono ossidati a livello del fegato e del muscolo con aumento della produzione cellulare di acetil-CoA che stimola la gluconeogenesi a livello epatico e inibisce l'ossidazione

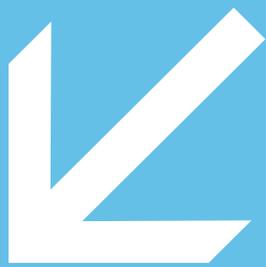
del glucosio a livello muscolare. La minor utilizzazione periferica del glucosio comporta una down-regulation recettoriale, con riduzione del numero e dell'attività dei recettori insulinici ed un minor turnover del glicogeno epatico. Inoltre elevate concentrazioni di FFA sono in grado di interferire nel legame

tra insulina e recettore ed in alcuni dei processi post-recettoriali della traduzione del segnale.

Bibliografia

Società Italiana di Pediatria. Obesità essenziale del bambino e dell'adolescente: consensus su prevenzione, diagnosi e terapia. 2006.www.istitutoscottibassani.it

COMPLICANZE LEGATE ALL'OBESITA'	
ENDOCRINO-METABOLICHE	
<ul style="list-style-type: none"> • Insulino-resistenza, iperinsulinemia, iperglicemia, ridotta tolleranza glucidica • Ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia, ipoalfalipoproteinemia (↑ VLDL, ↑ LDL, ↓ HDL) • Diabete mellito tipo 2 • Sindrome dell'ovaio policistico • Iperuricemia, gotta • Aumentata produzione di cortisolo con livelli normali di cortisolo ematico e di cortisolo libero urinario, con risposta normale al test di soppressione con desametasone • Menarca precoce, irregolarità mestruali, irsutismo • Diminuzione della gonadotropina corionica e aumento degli androgeni totali e/o della loro frazione libera • Diminuzione dell'ormone della crescita basale e dopo stimolazione 	
CARDIOVASCOLARI	
<ul style="list-style-type: none"> • Ipertensione arteriosa • Vene varicose • Eventi cerebrovascolari (pseudotumor cerebri) • Coronaropatia • Scempenso cardiaco congestizio 	
POLMONARI	
<ul style="list-style-type: none"> • Sindromi da ipoventilazione (es. sindrome di Pickwick) • Sindrome dell'apnea ostruttiva durante il sonno • Infezioni respiratorie croniche 	
GASTROINTESTINALI	
<ul style="list-style-type: none"> • Colelitiasi (calcoli di colesterolo) • Steatosi epatica 	
MUSCOLO-SCHELETRICHE	
<ul style="list-style-type: none"> • Artrosi • Problemi ortopedici cronici • Ridotta deambulazione • Malattia di Blount • Lussazione dell'anca • Epifisiolisi della testa del femore 	
RENALI	
<ul style="list-style-type: none"> • Sindrome nefrosica (biopsia normale o aspecifica) 	
ONCOLOGICHE	
<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma dell'endometrio, della mammella (in donne in post-menopausa), della prostata, del colon 	
DERMATOLOGICHE	
<ul style="list-style-type: none"> • Acanthosis nigricans • Infezioni cutanee croniche • Strie cutanee • Intertrigine • Foruncolosi 	
PSICOSOCIALI	
<ul style="list-style-type: none"> • Depressione, perdita dell'autostima • Ridotta capacità lavorativa 	



Le Nuove Linee di Prodotti Fattoria Scaldasole



↳ Teddi

TEDDI è uno yogurt biologico con ottime caratteristiche nutrizionali: rappresenta una fonte di nutrienti indispensabili per il bambino, tra cui proteine di alta qualità biologica.

TEDDI è una preziosa fonte di Calcio presente in forma altamente biodisponibile, ossia facilmente assorbibile ed utilizzabile. Il Calcio è un minerale necessario per il corretto sviluppo scheletrico del bambino: TEDDI copre il 15% della RDA (razione giornaliera raccomandata) di Calcio.

Lo Yogurt Teddi è disponibile in sette varietà: Fragola, Banana, Albicocca, Mela - Arancia - Carota, Pera, Semolino e Miele.



↳ Linea Fibre

I nuovi yogurt della LINEA FIBRE Fattoria Scaldasole sono fonte di fibra alimentare: contribuiscono al mantenimento di un buono stato di salute, favorendo la motilità intestinale.

Questa linea è arricchita con Bifidobacterium BB 12®, un fermento probiotico, che grazie alla sua resistenza all'acido gastrico, arriva vivo nel tratto digestivo e aiuta in modo naturale e sano a regolare l'attività dell'intestino sostenendone il corretto funzionamento.

Lo yogurt Fibre Fattorie Scaldasole copre il 15% della RDA (razione giornaliera raccomandata) di Calcio.

Questi Yogurt sono leggeri: apportano meno di 80 kcal per 100 g di prodotto e solo 0,8 g di grassi!

La LINEA FIBRE Scaldasole è disponibile nelle tre varietà: Cereali, Cereali - Kiwi, Prugne.



↳ Frutta&Verdura da Bere

FRUTTA&VERDURA DA BERE Fattorie Scaldasole è una bevanda fresca e gustosa, che contiene frutta e verdura centrifugate, confezionata in pratiche bottigliette da 100 g.

FRUTTA&VERDURA DA BERE è privo di conservanti, coloranti e aromi artificiali.

Inoltre FRUTTA&VERDURA DA BERE copre il 50% della RDA (razione giornaliera raccomandata) di vitamina C ed è fonte di fibre. Nell'ambito di una sana alimentazione si raccomanda un consumo giornaliero di 5 porzioni di frutta e verdura.

FRUTTA&VERDURA DA BERE è disponibile in due varietà: Mela - Carota - Fragola e Carota - Arancia - Banana.



Rischio cardiovascolare: dall'epidemiologia alla nutrizione clinica

Massimo Pagani

Dipartimento Scienze Cliniche L. Sacco,

Daniela Lucini

Università degli Studi di Milano

Paolo Pizzinelli

L'introduzione del modello di rischio cardiovascolare nella clinica moderna ha grandemente modificato l'approccio preventivo a questa forma che ormai è diventata epidemica e globale.

La patologia cardiovascolare rappresenta la principale causa di mortalità nel mondo moderno e, dalla pubblicazione dello studio INTERHEART⁽¹⁾, è assodato che non sia più possibile affrontarne la prevenzione in maniera semplice e monodimensionale, ma è necessario introdurre accanto agli elementi classici del modello Framingham (colesterolo, ipertensione, diabete, fumo) degli elementi innovativi (alimentazione, attività fisica, stress) in maniera integrata. È pur vero che vi sono forti resistenze alla transizione da un approccio clinico tradizionale a uno basato sulla prevenzione, ma ormai questo è un cambiamento ineludibile, sia per questioni economico-epidemiologiche che di efficacia. Paradossalmente è proprio la crescente efficacia delle terapie per trattare



Non è più possibile affrontare la prevenzione della patologia cardiovascolare in maniera semplice e monodimensionale, ma è necessario introdurre elementi innovativi quali alimentazione e attività fisica

l'acuzie (soprattutto la fantastica efficacia della rivascolarizzazione non chirurgica) che impone una crescente attenzione fattiva alla prevenzione secondaria, oltre che primaria. In questo quadro la nutrizione ha assunto un ruolo inestricabilmente

congiunto agli stili di vita e, a vario titolo, entra nella prescrizione preventiva in maniera esplicita. La nutrizione non può inoltre essere disgiunta da aspetti usualmente non affondati nei programmi preventivi (o meglio limitata ad ambiti specialistici), quali la collaborazione tra vari ambiti culturali. Con particolare forza va richiamato il ruolo dell'attività fisica regolare, sia pure con la limitazione di una ancora assai poco diffusa standardizzazione prescrittiva: in particolare risulta difficile la prosecuzione anche per quei pazienti che hanno seguito un periodo di riabilitazione cardiovascolare dopo un evento.

In tale ambito, nel corso della relazione presentata alle Giornate Nazionali di Nutrizione Pratica, il prof. Pagani ha descritto anche l'approccio integrato che viene impiegato nelle strutture in cui opera, basato su un programma personalizzato che implica una attenzione formale ai vari elementi costitutivi del rischio, inclusa la valutazione del controllo neurovegetativo.

Bibliografia

- 1) Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet* 2004;364(9438):937-952

Aggiornamento sui fattori nutrizionali protettivi verso il rischio cardiovascolare

Rosalba Giacco

Istituto di Scienze dell'Alimentazione
CNR – Avellino

Numerose evidenze scientifiche indicano che la densità energetica della dieta, la sua composizione in nutrienti e in altre componenti influenzano il rischio cardiovascolare. Tale effetto non è mediato soltanto dalle modificazioni dei fattori di rischio “classici” (colesterolemia e pressione arteriosa) ma, probabilmente, anche da altri fattori “emergenti” quali le anomalie a carico della sensibilità insulinica, della funzione endoteliale, l'aumento dello stress ossidativo e dei processi d'infiammazione. Tra questi ultimi, l'insulino resistenza gioca un ruolo particolarmente rilevante in quanto è il fattore patogenetico responsabile di diverse anomalie metaboliche che caratterizzano la “Sindrome Metabolica”, oltre che un fattore di rischio per lo sviluppo del diabete mellito tipo 2. L'insulino sensibilità è fortemente influenzata sia dalla densità energetica che dalla composizione della dieta.

Il consumo di diete ad alta densità energetica/ricche in grassi è associato positivamente con il sovrappeso o l'obesità; questa condizione ha un impatto negativo sull'insulino sensibilità, particolarmente quando l'eccesso di grasso è localizzato nella regione addominale. Il legame tra consumo di grassi e sovrappeso non può essere, però, attribuito

La composizione della dieta influenza il rischio cardiovascolare. Una strategia per migliorare la salute a livello di popolazione deve mirare a correggere il sovrappeso, migliorare l'insulino sensibilità, ridurre i livelli plasmatici di lipidi, glicemia e pressione arteriosa

solo all'elevato contenuto in grassi degli alimenti, ma anche ad una ridotta capacità ad ossidare i grassi alimentari da parte di alcuni individui

geneticamente predisposti all'obesità. L'insulino sensibilità è influenzata anche dalla qualità dei grassi della dieta, indipendentemente dai suoi effetti sul peso corporeo. Infatti, il consumo di grassi saturi peggiora l'insulino resistenza; al contrario, quello dei grassi mono e polinsaturi la migliora attraverso modifiche della composizione delle membrane cellulari che riflette, almeno in parte, la composizione in acidi grassi della dieta⁽¹⁾.

La qualità dei grassi influenza anche altri fattori di rischio cardiovascolare, in particolare la pressione arteriosa e i livelli plasmatici dei lipidi. Infatti, i risultati degli studi dimostrano che gli acidi grassi ω -3 riducono la pressione arteriosa nei soggetti ipertesi ma non nei soggetti normotesi, mentre la sostituzione dei grassi saturi della dieta con i monoinsaturi riduce la pressione arteriosa diastolica. Per quanto riguarda i lipidi plasmatici, gli acidi grassi ω -3 riducono i livelli sierici di trigliceridi, ma parallelamente incrementano quelli del colesterolo LDL. La sostituzione degli acidi grassi saturi con quelli insaturi (mono e polinsaturi) non solo riduce il colesterolo LDL ma contribuisce a ridurre anche la trigliceridemia negli individui insulino resistenti.

Anche i carboidrati (CHO) della dieta influenzano il rischio cardiovascolare. I carboidrati sono tradizionalmente

classificati come zuccheri, oligosaccaridi e polisaccaridi sulla base della loro struttura chimica. Questo tipo di classificazione, basata puramente sulla chimica, non permette, però, di capire quale impatto essi hanno sulla salute. A tal fine più importante è la classificazione dei carboidrati basata sulla loro abilità ad essere digeriti e assorbiti a livello del piccolo intestino nell'uomo. Questa classificazione divide i CHO in **“carboidrati glicemici”** e **“carboidrati non glicemici”**. I primi comprendono tutti i CHO che sono digeriti ed assorbiti nell'intestino e che contribuiscono direttamente o indirettamente al pool glicemico circolante; i secondi, invece, comprendono tutti i CHO non digeribili di cui il gruppo più importante è rappresentato dalle “Fibre”. Gli alimenti ricchi in carboidrati, a parità di contenuto in CHO, possono avere effetti diversi sulla “glicemia post-prandiale”. Questo effetto è espresso da un indice che è l'Indice Glicemico (IG). Gli alimenti ricchi in fibre, particolarmente del tipo solubile, (legumi, frutta, verdure) generalmente hanno un indice glicemico basso, tuttavia vi sono alcuni che, pur essendo poveri in fibre, hanno egualmente un basso indice glicemico come gli spaghetti, gli gnocchi di patate etc. L'abilità degli alimenti ricchi in fibre solubili e a basso IG di limitare l'iperglicemia post-prandiale è stata scarsamente valorizzata in



passato ma, recentemente, diversi studi hanno indicato che l'aumento della glicemia post-prandiale, sia in individui diabetici che non, è un fattore di rischio cardiovascolare indipendente ed importante in quanto attiva una serie di meccanismi quali lo stress ossidativo, il danno endoteliale, l'emostasi, la lipemia postprandiale e riduce la sensibilità insulinica⁽²⁾. La dieta ricca in fibre e a basso IG migliora anche il metabolismo lipidico, i markers dell'infiammazione e, probabilmente, l'insulino sensibilità. Con la dieta ricca in fibre è possibile anche ridurre il peso corporeo: infatti, le fibre, non essendo digerite, non apportano calorie ed aumentano il senso di sazietà. Diversi studi osservazionali indicano una chiara associazione tra la riduzione del peso corporeo e l'aumento del

consumo di cereali integrali. Inoltre, l'aumentato consumo di fibre e cereali integrali si associa anche ad un miglioramento della sensibilità insulinica⁽³⁾. L'effetto protettivo sul rischio cardiovascolare osservato con i cereali integrali, frutta e verdura non può essere attribuito solo al loro contenuto in fibre vegetali, ma anche alla presenza di oligominerali, acido folico, composti fenolici e altre sostanze con attività antiossidante. Infatti, alcuni studi d'intervento sembrano suggerire che i flavonoidi, una classe di polifenoli, sono in grado di migliorare la disfunzione endoteliale, la pressione arteriosa e la sensibilità insulinica⁽⁴⁾. Forti evidenze scientifiche indicano una relazione tra il consumo di CHO della dieta e il rischio di sviluppo del diabete tipo 2. Gli studi epidemiologici

mostrano che il rischio di sviluppo del diabete non è predetto né dall'intake di CHO totali della dieta né da quello di zuccheri (saccarosio); al contrario, la dieta a base di alimenti ricchi in fibre e a basso indice glicemico è in grado di prevenire l'insorgere di tale patologia⁽⁵⁾. Fino ad oggi, nessuno studio d'intervento ha valutato l'effetto del consumo di una dieta ricca in fibre e a basso indice glicemico nella prevenzione del diabete tipo 2, tuttavia, i più importanti studi d'intervento che hanno valutato l'effetto delle modifiche dello stile di vita nella prevenzione del diabete prevedevano anche un incremento del consumo di fibre nel gruppo d'intervento.

In conclusione, i risultati degli studi sull'uomo indicano che la composizione della dieta influenza

numerosi fattori di rischio per malattie croniche degenerative. Pertanto, una strategia in grado di migliorare la salute a livello di popolazione deve mirare a:

- 1) correggere il sovrappeso
 - 2) migliorare l'insulino sensibilità e le anomalie metaboliche ad essa associate
 - 3) ridurre i livelli plasmatici di lipidi, glicemia e pressione arteriosa. Questi obiettivi si raggiungono:
 - a) sostituendo i grassi saturi con quelli mono e polinsaturi;
 - b) incrementando il consumo di acidi grassi polinsaturi ω -3 attraverso l'assunzione di pesce e vegetali e
 - c) aumentando il consumo di legumi, frutta, verdure, cereali integrali nonché riducendo quello dei cereali raffinati.
- La combinazione di questi approcci è più efficace nel ridurre il rischio

cardiovascolare rispetto all'approccio singolo. Naturalmente, oltre alla qualità della dieta, fondamentale è anche l'apporto energetico della stessa per la prevenzione e la correzione dell'obesità che fortemente influenza il rischio cardiovascolare.

Bibliografia

- 1) Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K et al. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU study. *Diabetologia*. 2001;44:312-319.
- 2) Dickinson S, Brand-Miller J. Glycemic index, postprandial glycemia and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol*. 2005;16:69-75.
- 3) Weickert MO, Möhlig M, Schöfl C, Arafat AM, Otto B, Viehoff H, Koebnick C, Kohl A, Spranger J, Pfeiffer AF. Cereal fiber improves whole-body insulin sensitivity in overweight and obese women. *Diabetes Care*. 2006;29:775-80.
- 4) Grassi D, Desideri G, Necozione S, Lippi C, Casale R, Properzi G, Blumberg JB, Ferri C. Blood pressure is reduced and insulin sensitivity increased in glucose-intolerant, hypertensive subjects after 15 days of consuming high-polyphenol dark chocolate. *J Nutr*. 2008;138:1671-6.
- 5) Priebe MG, van Binsbergen JJ, de Vos R, Vonk RJ. Whole grain foods for the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;23(1):CD006061.



L'Innovazione Nutrizionale in Cucina

Alimentazione equilibrata: ingredienti...ma non solo

Un'alimentazione corretta e bilanciata è alla base di un **buono stato di salute e benessere**. Per seguire una dieta equilibrata non è sufficiente scegliere ingredienti di buona qualità, ma è fondamentale utilizzare **metodi di cottura corretti**. Per la preparazione dei piatti è importante utilizzare metodi di cottura che consentano di preservare tutte le **qualità nutrizionali** degli alimenti, mantenendone il naturale contenuto di vitamine e di oligominerali, e di **ridurre la quantità di grassi**.

ActiFry

...una rivoluzione in cucina

Patatine fritte gustose e più leggere!

Patatine fatte in casa con solo il 3% di grassi (patate fresche). Piccole quantità di olio: per 1 kg di patatine ne basta un cucchiaino (1,4 cl di olio).

Possibilità di variare la qualità dell'olio.

Possibilità di cucinare una grande varietà di ricette: frittiture miste di verdure, pesce, carne bianca...

IL NUTRIZIONISTA RISPONDE

Quanto è importante il metodo di cottura in una dieta equilibrata?

Il valore nutrizionale degli alimenti può variare significativamente in base al metodo di cottura utilizzato. Un corretto metodo di cottura permette di limitare il contenuto di grassi, preservare le vitamine e gli oligominerali, garantendo una dieta bilanciata e gustosa.

Perché è necessario ridurre il contenuto di grassi negli alimenti?

La dieta moderna è troppo ricca di grassi, mentre un'alimentazione a basso tenore di grassi può ridurre in maniera significativa il rischio di malattie cardiovascolari nonché di sovrappeso e obesità.

Come è possibile seguire una dieta equilibrata?

La varietà degli alimenti nella dieta è la caratteristica principale in un'alimentazione equilibrata e completa, ricca di fibre, vitamine e sali minerali, nel rispetto delle proporzioni 60-25-15 relativamente alle calorie derivate dai 3 nutrienti carboidrati-lipidi-proteine rispettivamente.



VitaCuisine

...il gusto della cottura a vapore

Conserva le vitamine presenti nella verdura!

Cottura al vapore rapida che preserva il contenuto di vitamine e antiossidanti. Possibilità di preparare un'ampia varietà di piatti leggeri e gustosi.

3 compartimenti di cottura separati per preservare il gusto e l'aroma di ciascuna pietanza.



www.tefal.it
Numero servizio consumatori
199.207.354

Tefal®

Il rame nella nutrizione

Giuliano Enzi

Dipartimento di Medicina, Università di Padova

Benedetto Salvato

Dipartimento di Biologia, Università di Padova

Il gruppo dei micronutrienti essenziali comprende, oltre alle vitamine, alcuni aminoacidi, acidi grassi e i metalli della 1° e 2° serie di transizione (EMNs= Essential Micro Metal Elements), che per la loro bassa concentrazione nel plasma e nei tessuti (da 10⁻⁵ a 10⁻⁹ volte meno di quelle dei macronutrienti) sono anche definiti “elementi-traccia”.

Questi elementi sono: il ferro, il magnesio, il cobalto, lo zinco, il molibdeno e il rame. La loro essenzialità dipende da due motivi:

- 1) non sono prodotti dall'organismo ma devono essere assunti con gli alimenti
- 2) sono cofattori enzimatici indispensabili per le funzioni cellulari.

Si tratta quindi di elementi essenziali per il fisiologico funzionamento dell'organismo in toto⁽¹⁾. Un deficit sia acuto che cronico di uno o più EMNs può produrre un più o meno rapido

e progressivo deterioramento delle funzioni di cellule, organi e sistemi, comportando malattie degenerative croniche. È importante sottolineare che il trasporto degli EMNs dal lume intestinale agli organi avviene con un meccanismo vescicolare integrato, che pone il rame in “pole

Il deficit alimentare di rame è una condizione frequente e quindi causa o concausa del progressivo incremento della prevalenza di malattie croniche neurodegenerative

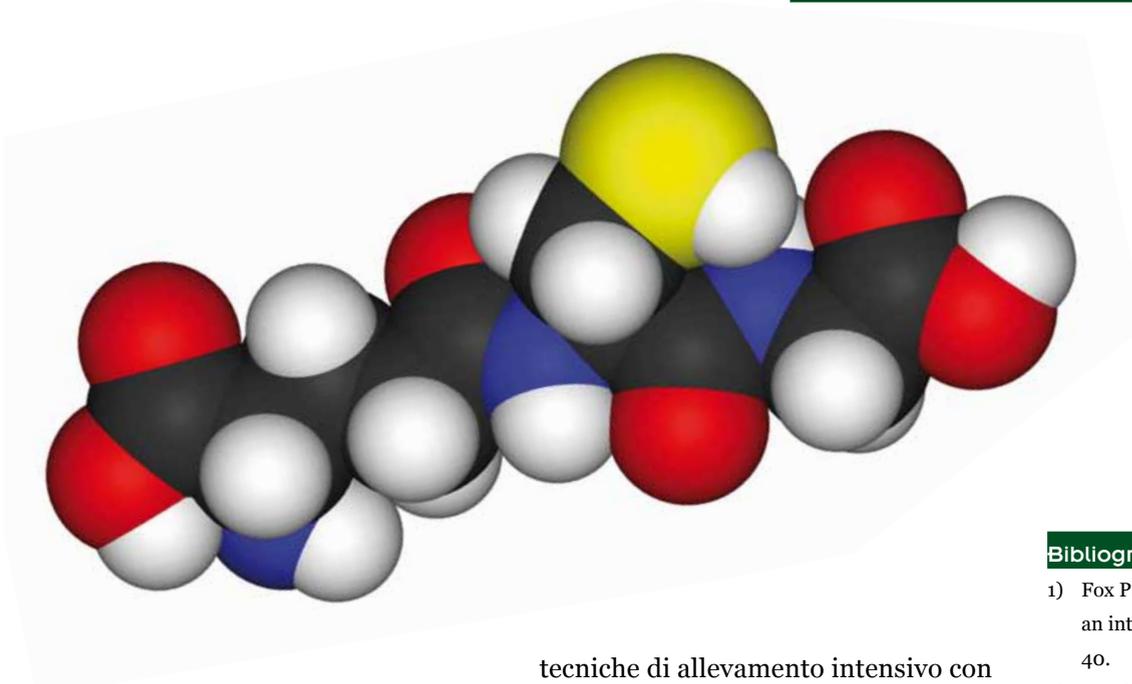
position” in quanto un suo deficit comporta una carenza anche di altri EMNs. Solo recentemente si sono acquisite importanti conoscenze per la comprensione del ruolo fisiologico dei metallo-enzimi a rame⁽²⁾, anche se

già dagli anni '20 del secolo scorso era stato documentato il ruolo di nutriente essenziale nella patogenesi dei danni organici che configurano quadri di malattie croniche degenerative⁽³⁾.

Il rame è il gruppo prostetico di circa 70 enzimi, tra cui sono di fondamentale rilevanza la citocromo ossidasi (produzione di energia nella catena respiratoria), la superossido dismutasi (SOD mitocondriale = ruolo antiossidante), la tirosinasi (fasi iniziali della sintesi della L-dopa e melanina), la dopamina beta-idrossilasi (sintesi delle catecolamine), la lysil-ossidasi (cross-linking del collagene e della elastina). La ceruloplasmina e la efestina ferro ossidasi rame dipendenti ossidano il Fe²⁺ a Fe³⁺, passo indispensabile per il riassorbimento del ferro; si tratta di una proteina gastrointestinale (la Cp) e una ematoencefalica (la Ef). La Cp è inoltre il principale trasportatore plasmatico del rame.

I sintomi della carenza cronica di rame possono essere ricondotti al difetto funzionale degli enzimi dipendenti dal rame e da altri EMNs.

Numerosi dati di letteratura dimostrano che molte proteine sono sovraespresse nelle malattie neurodegenerative, come la beta-amiloide nella malattia di Alzheimer e la proteina prionica della encefalopatia spongiforme. Le caratteristiche strutturali di queste proteine e la loro localizzazione suggeriscono un



loro possibile ruolo nell'uptake e nell'internalizzazione del rame nelle cellule del sistema nervoso centrale: la loro sovraespressione continuerà finché la cellula non abbia acquisito abbastanza rame. Se il rame non è disponibile o è insufficiente, tuttavia, la sovraespressione continuerà indefinitamente, producendo amiloide^(4, 5, 6, 7).

Sperimentalmente è possibile riprodurre le tipiche alterazioni citologiche delle malattie neurodegenerative negli animali di laboratorio, inducendo carenza di rame con diete a bassissimo contenuto di rame o contenenti cuprazone, specifico chelante del rame.

Nel manuale di dietetica della Mayo Clinic è documentato che gli alimenti più comuni nell'attuale alimentazione umana (pane, pasta, carne, pesce, latticini e uova), sono poveri in rame, in conseguenza dei processi di raffinamento delle farine, delle

tecniche di allevamento intensivo con uso di mangimi iperproteici e dello sfruttamento intensivo dei terreni. In queste condizioni è comprensibile che il deficit alimentare di rame sia condizione frequente e quindi causa o concausa del progressivo incremento della prevalenza di malattie croniche neurodegenerative.

Un recente studio epidemiologico in una popolazione italiana⁽⁸⁾ ha dimostrato che circa il 50% degli individui valutati presenta introiti di rame inferiori ai livelli minimi dei LARN. Risultati preliminari del gruppo di studio Cuforlife, coordinato dal prof. Salvato, confermano l'elevata prevalenza della carenza di rame in soggetti con malattie neurodegenerative e dimostrano che la supplementazione di rame biodisponibile, contenuto in liofilizzato di epatopancreas di seppia, normalizza la ceruloplasmina-ossidasi plasmatica e migliora alcuni disturbi cognitivi in pazienti affetti da malattia di Alzheimer in stadio iniziale⁽⁹⁾.

Bibliografia

- 1) Fox PL. The copper-iron chronicles: the history of an intimate relationship. *Bio Metals*. 2003;16:9-40.
- 2) Harris ED. Cellular copper transport and Metabolism. *Annu. Rev Nutr*. 2000;20:219-310.
- 3) Strausak D et al. Copper in disorders with neurological symptoms: Alzheimer's, Menkes, Wilson diseases. *Brain Res. Bull*. 2001;55:175-185.
- 4) Salvato B. The spongiform encephalopathies-prion diseases: what they are not and what they may reasonably be. How impaired copper metabolism may mimic an infectious diseases. *Curr. Topics Bioch. Res*. 2003;5:1-25.
- 5) Borchardt T et al. Copper inhibits b-amyloid production and stimulates the non-amyloidogenic pathway of amyloid-precursors-protein secretion. *Biochem. J*. 1999;344:461-467.
- 6) Toni M et al. Extracellular copper ions regulate cellular prion protein (PrPC) expression and metabolism in neuronal cells. *FEBS LETTERS*. 2005;579:541-544.
- 7) Klevay LM. Alzheimer's disease as copper deficiency. *Medical hypotheses*. 2008;70:802-807.
- 8) Bo S: Association of dietary and serum copper with inflammation, oxidative stress and metabolic variables in adults. *J. Nutr*. 2008;138:305-310.
- 9) Zazzaron M. La malattia di Alzheimer: ruolo della carenza di rame nella patogenesi della demenza. Tesi di laurea, Anno Accademico 2006-2007, Università di Padova.

Ridurre l'ipertensione arteriosa attraverso l'alimentazione quotidiana: new challenge di strategie terapeutiche

Mario Mancini

Emerito di Clinica Medica
Dip. di Medicina clinica e sperimentale
Università Federico II - Napoli

Le recenti Linee Guida ESH/ESC e quelle dell'AHA definiscono con forza il valore delle modificazioni dello stile di vita nella prevenzione e nella terapia dell'ipertensione arteriosa, sia come unico intervento per i pazienti affetti da ipertensione lieve o pressione arteriosa normale-alta in assenza di un elevato rischio cardiovascolare globale, sia per coloro che presentano valori più alti di pressione arteriosa e di rischio cardiovascolare in associazione alla terapia farmacologica. C'è ampia evidenza da studi epidemiologici, clinici e sperimentali che il calo ponderale in pazienti sovrappeso od obesi, l'esercizio fisico regolare, ma anche un ridotto consumo di grassi saturi e la preferenza per i monoinsaturi e per l'olio d'oliva, si associano a una significativa riduzione della pressione arteriosa.

Recentemente, l'attenzione dell'OMS e dell'Unione Europea si è focalizzata in particolare sulla lotta al sovrappeso e all'abuso di sale, sulla base della epidemica e crescente diffusione di questi due importanti fattori di rischio, che, tra l'altro, molto spesso coesistono negli stessi individui cooperando fortemente all'aumento dei valori pressori. D'altra parte, recenti metanalisi hanno dimostrato senza ombra di dubbio che la moderata riduzione del consumo di sale riduce i valori pressori sia nell'iperteso che nel normoteso e numerosi studi prospettici depongono a favore di un'associazione statistica significativa tra minor consumo abituale di sale e minor rischio di ictus e altri accidenti cardiovascolari.

Altri studi prospettici hanno evidenziato il valore protettivo di un maggior consumo alimentare di frutta e verdura, ricche di potassio, fibre e sostanze antiossidanti, verso il rischio di malattia e di morte cerebrovascolare.

Nella pratica clinica, ai fini della

prevenzione e di un trattamento adeguato dell'ipertensione arteriosa, è indispensabile istruire adeguatamente il paziente circa le modificazioni citate dello stile di vita e controllarne nel tempo l'applicazione costante, spesso purtroppo non facilitata da condizioni ambientali sfavorevoli.

Recenti metanalisi hanno dimostrato senza ombra di dubbio che la moderata riduzione del consumo di sale riduce i valori pressori sia nell'iperteso che nel normoteso e numerosi studi prospettici depongono a favore di un'associazione statistica significativa tra minor consumo abituale di sale e minor rischio di ictus e altri accidenti cardiovascolari.

Questo articolo riassume le principali acquisizioni relative agli aspetti nutrizionali e metabolici dell'ipertensione arteriosa, in particolare le più recenti. Su questo argomento esiste ormai una letteratura molto estesa e numerose conoscenze fanno parte integrante del bagaglio culturale del medico. Si tratta però di un settore scientifico in continuo fermento e oggetto di intenso dibattito a causa dell'evolversi ed accrescersi delle conoscenze, cui sostanziale contributo ha fornito la ricerca italiana. Sul piano pratico, questo tema, oltre ad interessare per la corretta impostazione della terapia non-farmacologica dell'ipertensione, è importante ai fini della definizione di quell'*optimal lifestyle* che è stato a lungo considerato prerogativa e consuetudine, seppure oggi sempre più disattesa, della tradizione culturale del nostro Paese.

Inadeguatezza del controllo dell'ipertensione nella comunità

Nonostante l'accresciuta disponibilità di farmaci di provata efficacia e buona tollerabilità, il controllo dell'ipertensione nella popolazione è considerato unanimamente insoddisfacente. Questo giudizio, che è comune alle più recenti Linee guida americane ed europee, si fonda anche su dati italiani, quali quelli dello studio PAMELA, che forniscono una percentuale di ipertesi trattati e ben controllati pari

ad appena il 28% ⁽¹⁾.

I motivi di tale insoddisfacente controllo dell'ipertensione sono molteplici:

- a) L'identificazione degli individui ipertesi nella popolazione è ancora incompleta essendo le opportunità di diagnosi non adeguatamente utilizzate malgrado la loro semplicità ed economicità.
- b) Ancora oggi troppo spesso nei confronti dell'ipertensione lieve viene applicato un atteggiamento di *benign neglect* con tendenza alla rimozione del problema da parte del paziente (poco propenso a riconoscersi nello *status* di iperteso) insieme a un atteggiamento non interventista da parte di molti medici, causa, purtroppo, di successiva disabilità per il paziente e di maggiore spesa sanitaria per la comunità in quanto, come è stato rilevato, il maggior numero di eventi cardiovascolari e di nuovi casi di insufficienza renale attribuibili all'ipertensione sono da ascrivere alla fascia di ipertesi cosiddetti "lievi" in ragione della loro elevata numerosità. Il trattamento e il controllo dell'ipertensione di grado lieve sono in realtà la chiave per il conseguimento di una sostanziale diminuzione dell'incidenza delle complicanze d'organo - e in definitiva della mortalità - attribuibili all'ipertensione.
- c) Motivo di difficoltà ai fini del raggiungimento del goal pressorio predeterminato nel singolo paziente

è la inadeguata "compliance" alla terapia, evento molto frequente, che può essere ascritto all'insorgenza di effetti collaterali o alla percezione di una sostanziale o relativa inefficacia del farmaco prescritto;

- d) L'inadeguatezza delle misure di valutazione periodica è a sua volta motivo non raro di insoddisfacente controllo pressorio.

L'intervento non-farmacologico nel controllo dell'ipertensione

È evidente dall'esame delle Linee Guida emanate dalle società scientifiche europee ed americane la tendenza allo spostamento verso il basso dei valori da considerare ottimali nel singolo paziente. Questo orientamento è in accordo con le caratteristiche dell'associazione statistica tra pressione arteriosa e rischio cardiovascolare, che è diretta, graduale e continua fino ai più bassi valori comunemente riscontrabili di pressione sistolica e diastolica, sia in persone esenti sia in persone affette da malattia coronarica. Esso è inoltre fortemente sostenuto dai risultati di importanti studi di intervento quali l'HOT Study ⁽²⁾, lo SHEP, relativo all'iperteso anziano ⁽³⁾ e lo UKPDS, che ha studiato ipertesi diabetici ⁽⁴⁾.

Sia pure in misura e con enfasi diversa, le recenti Linee Guida sostengono con chiarezza il valore delle misure non-farmacologiche nella prevenzione e nel trattamento dell'ipertensione, in particolare

dell'ipertensione lieve e in relazione alle patologie metaboliche associate. Le misure non-farmacologiche sono raccomandate come solo intervento da prescrivere a coloro che sono affetti da ipertensione lieve o presentano valori pressori ai limiti alti della norma, in assenza di un elevato rischio cardiovascolare globale, dunque per la maggioranza degli ipertesi. Ma viene ribadito che tali misure sono raccomandabili anche per coloro che presentano valori più alti di pressione arteriosa e di rischio cardiovascolare o che comunque, dopo un tentativo iniziale sufficientemente prolungato con le sole misure igienico-dietetiche, non raggiungono un soddisfacente controllo pressorio e necessitano di una terapia farmacologica. In quest'ultimo caso l'utilità delle modificazioni dello stile di vita va vista nella possibilità di ridurre i fattori di rischio metabolici associati all'ipertensione (in particolare il sovrappeso, l'iperlipidemia e la resistenza all'insulina), di diminuire il consumo di farmaci e di contrastare gli effetti sfavorevoli di alcuni di essi. Un esempio per tutti dell'efficacia antiipertensiva di misure igienico-dietetiche multiple viene dallo studio TOMHS (Treatment of Mild Hypertension Study) che ha documentato una riduzione media di circa 8 mmHg sia per la pressione sistolica che per la diastolica con

questo tipo di intervento ⁽⁵⁾.

Infine, anche considerazioni di farmacoeconomia impongono la necessità di bilanciare, nella pratica clinica, i costi della terapia farmacologica verso il beneficio potenzialmente realizzabile per ogni dato livello di riduzione pressoria.

Passeremo dunque sinteticamente in rassegna le acquisizioni relative a quelle modificazioni dello stile di vita il cui valore è ormai universalmente e ufficialmente riconosciuto.

Nel controllo dell'ipertensione si è ritenuto che non esistano a tutt'oggi dati conclusivi in favore dell'utilità di supplementi dietetici di calcio e di magnesio.

ELETTROLITI DELLA DIETA e IPERTENSIONE ARTERIOSA

Il ruolo degli elettroliti nella patogenesi, nella prevenzione e nella terapia dell'ipertensione arteriosa è stato oggetto di ricerca fin dalle storiche osservazioni di Ambard e Beaujard sull'effetto antiipertensivo della restrizione sodica ⁽⁶⁾ e di Addison su quello dei supplementi alimentari di potassio ⁽⁷⁾. Negli ultimi decenni, il notevole numero di osservazioni derivanti da studi epidemiologici, clinici e sperimentali ha consentito di ottenere informazioni più precise sui

rapporti tra apporto alimentare dei principali elettroliti (sodio, potassio, calcio e magnesio) e pressione arteriosa. Queste informazioni, riassunte e divulgate dalle più recenti Linee Guida internazionali, hanno indicato un ruolo specifico ed indipendente della restrizione sodica e dell'aumento dell'apporto di potassio nel controllo dell'ipertensione, mentre si è ritenuto che non esistano a tutt'oggi dati conclusivi in favore dell'utilità di supplementi dietetici di calcio e di magnesio.

Il ruolo del "sale" nella regolazione della pressione arteriosa.

Il cloruro di sodio è il sale sodico più diffuso in natura ed è uno dei costituenti principali dell'ambiente

extracellulare dell'organismo dei mammiferi ⁽⁸⁾. Una vasta mole di dati suggerisce che esso abbia un ruolo importante e forse preminente nella patogenesi dell'ipertensione ⁽⁹⁾, a dispetto delle difficoltà che s'incontrano nell'interpretazione dei dati disponibili a causa di una serie di fattori confondenti tra i quali l'imprecisione nella stima del consumo di sodio individuale, la complessità degli effetti cardiovascolari e renali del sodio in relazione anche ad altri fattori nutrizionali e metabolici (massa adiposa, apporto energetico, di potassio, di calcio, etc), l'interazione

tra l'apporto sodico alimentare e la suscettibilità genetica individuale agli effetti del sale (sodio-sensibilità).

Aspetti nutrizionali e metodologici

Il cloruro di sodio è “naturalmente” presente negli alimenti in quantità modesta e la sua comparsa come componente abituale dell'alimentazione umana è relativamente recente. La dieta dell'uomo preistorico conteneva poco più di 10 mmol di sodio al giorno, pari a circa 600 mg di sale ⁽¹⁰⁾. In seguito, il crescente uso del sale, prima come principio per la conservazione degli alimenti e poi come agente di sapidità, ha portato ad un progressivo aumento dei consumi e allo sviluppo dell'attuale preferenza per i cibi “salati”, con un consumo medio stimato nella maggior parte dei paesi industrializzati intorno ai 10 g/die. L'apporto sodico alimentare è distinto in “discrezionale” (quindi sotto il controllo del consumatore) e “non discrezionale” (sale contenuto negli alimenti e aggiunto nei processi industriali) ⁽¹¹⁾. Mentre negli studi di confronto tra popolazioni è stata generalmente confermata l'associazione tra consumo abituale di sale e prevalenza di ipertensione ⁽¹²⁾, è stato meno facile evidenziare questa relazione all'interno di singole popolazioni a causa della difficoltà di definire il consumo di sale a livello del singolo individuo. Una pietra miliare in questo campo

è stato lo studio INTERSALT ⁽¹³⁾ condotto su oltre 10.000 individui di età media reclutati in 52 centri di 32 diversi Paesi. Questo studio, rigorosamente standardizzato in termini di misurazione della pressione arteriosa e della escrezione urinaria di elettroliti, ha confermato che in alcune popolazioni ai margini della società industriale ad un basso consumo di sodio si associa una pressoché completa assenza di ipertensione e l'assenza del fenomeno, tipico delle società industriali, dell'aumento della pressione arteriosa con l'età. Secondo i dati INTERSALT, una differenza di 100 mmol/die nell'escrezione urinaria di sodio si tradurrebbe nell'arco di 30 anni (da 25 a 55 anni) in un aumento di circa 10 mmHg per la sistolica e di 6 mmHg per la diastolica, valori potenzialmente molto rilevanti allorché tradotti in termini di maggior rischio cardiovascolare a livello di popolazione. Naturalmente va tenuto conto del fatto che queste stime si basano su proiezioni statistiche longitudinali di dati raccolti attraverso una indagine di tipo cross-sectional e che esse non consentono di dimostrare una relazione causale tra apporto di sale e pressione arteriosa.

Questa relazione è stata però dimostrata autorevolmente attraverso un altro fondamentale studio sperimentale condotto su un gruppo di chimpanzé da cui è risultato evidente che il passaggio da una dieta povera in sodio (quale è la dieta abituale di



questi animali) a una dieta ricca in sale per cinque mesi conduceva ad un incremento significativo e sostenuto della pressione arteriosa, che appariva reversibile con il ritorno ad un consumo “normale” ⁽¹⁴⁾.

Effetti pressori della restrizione sodica: riflessioni sugli studi di intervento

I trial clinici controllati sugli effetti pressori della riduzione del sodio alimentare sono molto numerosi e sono stati oggetto di ripetute metanalisi. Queste sono state in larga maggioranza concordi nell'evidenziare un significativo effetto dell'intervento di restrizione sodica nei pazienti ipertesi ed un effetto più modesto in individui normotesi. Del tutto recentemente sono state pubblicate due metanalisi particolarmente accurate sugli effetti pressori della “moderata” riduzione sodica rispettivamente in soggetti adulti e soggetti di età pediatrica. La prima metanalisi ha preso in esame 20 trial controllati della durata di almeno

4 settimane condotti in un totale di 802 pazienti ipertesi ed 11 trials condotti in 2220 individui normotesi⁽¹⁵⁾. Dagli studi in pazienti ipertesi è risultato che ad una riduzione media di 78 mmol sodio pro die (4.6 g di sale) corrispondeva una riduzione media di 5.1 mmHg (I.C. 95%: da -5.8 a -4.3) per la PAS e 2.7 mmHg (I.C.95%: : da -3.2 a -2.2) per la PAD. Negli studi su normotesi, ad una riduzione media di 74 mmol pro die nel consumo di sodio si associava una riduzione media di 2.0 mmHg (I.C. 95% CI: da -2.6 a -1.5) per la PAS ed 1 mmHg (da -1.4 a -0.6) per la PAD. Questa metanalisi mostrava inoltre che l'effetto del sodio sulla PA è dose-dipendente in quanto per consumi compresi fra 3 e 12 g di sodio al giorno, minore era il livello di consumo minore la pressione arteriosa. Riduzioni dei livelli pressori di questo ordine di grandezza sono certamente clinicamente significative se si pensa che i risultati di grandi trials clinici controllati come il Multiple Risk Factor Intervention Trial mostrano che il rischio relativo di ictus cerebrale aumenta di 3.5 volte in soggetti con valori pressori normali-alti in confronto a coloro che hanno i valori pressori nella parte bassa della distribuzione⁽¹⁶⁾. Una seconda metanalisi è stata condotta dagli stessi Autori⁽¹⁷⁾ sui trial controllati di riduzione sodica condotti in individui

di età uguale o inferiore a 18 anni e della durata di almeno 2 settimane. In dieci studi su un totale di 966 bambini e adolescenti (età media 13 anni, intervallo 8-16) il consumo di sale fu ridotto in media del 42% e a questo fece riscontro una riduzione di 1.2 mm Hg (I.C. 95% : da -1.8 a -0.6 mm Hg; P<0.001) nella PAS e di 1.3 mm Hg (da -1.9 a -0.6 mm Hg; P<0.0001) nella distolica. In tre studi della durata media di 20 mesi condotti su 551 soggetti in età infantile il consumo di sale fu ridotto del 54% con una riduzione della PAS pari a 2.5 mm Hg (I.C. 95% : da -4.0 a -0.9 mm Hg; P<0.01).

Risultati di studi sperimentali

È stato ipotizzato un nuovo percorso attraverso il quale la riduzione del consumo abituale di sodio è funzionale alla protezione verso il rischio cardiovascolare

È stato proposto che un consumo di sodio elevato promuova lo sviluppo di danno d'organo al di là degli effetti pressori attraverso un aumento della produzione di radicali liberi dell'ossigeno⁽¹⁸⁾. Questo effetto sarebbe mediato dalla parziale inibizione della sodio-potassio ATPasi legata all'eccessiva assunzione di sodio⁽¹⁹⁻²⁰⁾, che induce a sua volta l'aumento della concentrazione di calcio intracitosolico ed una maggiore contrattilità della

muscolatura liscia vasale – fattori entrambi fonte di stress ossidativo e di accumulo di radicali liberi a livello mitocondriale. I radicali liberi dell'ossigeno stimolano processi metabolici associati a fenomeni flogistici e proliferativi in molteplici tipi cellulari⁽²¹⁾. Esistono prove sperimentali che sostanze antiossidanti possano antagonizzare gli effetti dello stress ossidativo indotto dall'inibizione della pompa del sodio⁽²²⁾. Sulla base di questa ipotesi è stato ipotizzato un nuovo percorso attraverso il quale la riduzione del consumo abituale di sodio è funzionale alla protezione verso il rischio cardiovascolare⁽²³⁾.

Consumo di sodio, morbilità e mortalità cardiovascolare

Tre studi di coorte condotti da Alderman e coll. in pazienti ipertesi o su campioni di popolazione americana hanno suggerito paradossalmente una mortalità più elevata tra coloro che riportavano un consumo di sodio più basso⁽²⁴⁻²⁶⁾: questi studi sono stati criticati per severe inadeguatezze metodologiche sia nell'accertamento degli eventi che del consumo abituale di sodio⁽²⁷⁾. Viceversa, altri tre studi prospettici di diversi autori condotti su campioni rappresentativi di popolazione generale di altrettanti Paesi hanno evidenziato un'associazione diretta tra

consumo abituale di sodio e rischio di ictus sia ischemico che emorragico. In particolare, il National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I), in base all'esame di un campione di oltre 14.000 statunitensi seguiti per 19 anni, ha mostrato che una differenza di 100 mmoli al giorno nel consumo abituale di sodio (pari a 2.3 grammi) si associava ad un significativo incremento della morbilità e mortalità cardiovascolare e in particolare per ictus cerebrale nei soggetti sovrappeso dopo aggiustamento per pressione arteriosa iniziale, età, sesso, fumo, massa corporea e colesterolemia⁽²⁸⁾. Questo dato è stato ancor più evidente in un altro studio prospettico condotto in un campione di popolazione finlandese, che mostrava come un maggior consumo abituale di sodio pari a 100 mmoli al giorno fosse associato ad un maggior rischio di malattia coronarica e di ictus cerebrale ed inoltre a maggiore mortalità cardiovascolare e per tutte le cause⁽²⁹⁾. Anche in questo studio si osservò una significativa interazione tra consumo di sodio e sovrappeso, indicando la possibilità che un alto consumo di sale sia particolarmente dannoso se associato ad obesità. Infine, in uno studio condotto in un campione di quasi 29.000 uomini e donne rappresentativi della popolazione giapponese e seguito per 7 anni, il tertile più alto di consumo abituale di sodio era associato rispetto al più basso ad un maggior rischio di

malattia cerebrovascolare fatale sia ischemica che emorragica⁽³⁰⁾. Infine, una recentissima analisi del Trial of Hypertension Prevention (TOHP) in oltre 3000 americani di età media "pre-ipertesi" randomizzati all'ingresso nello studio ad un gruppo di "special intervention" ed uno di "usual care", ha mostrato una riduzione del 25% nell'incidenza di eventi cardiovascolari in circa 15 anni in relazione ad una riduzione media del consumo abituale di sodio di 40 mmol nel gruppo di intervento rispetto ai controlli⁽³¹⁾. In tutti questi studi l'effetto del sodio sul rischio di eventi e di morte cardiovascolare è risultato almeno in parte indipendente dall'effetto sulla pressione arteriosa, in accordo con gli studi clinici e sperimentali che suggeriscono altri importanti effetti del sodio sull'aggregazione piastrinica, la sintesi proteica e la proliferazione cellulare, lo sviluppo di fibrosi miocardica e renale, e la produzione di radicali liberi dell'ossigeno⁽³²⁾.

Sodio-sensibilità della pressione arteriosa

Per sodio (o sale) sensibilità s'intende l'effetto misurabile di un carico di sodio cloruro sulla pressione arteriosa individuale. Nella pratica clinica la sodio-sensibilità è data dalla risposta pressoria alla riduzione moderata del consumo abituale di sale. La grande maggioranza degli individui (specie se ipertesi) presenta un calo della pressione arteriosa in risposta

alla restrizione sodica e dalle numerose osservazioni disponibili appare chiaro che è impossibile distinguere in assoluto un fenotipo "sodio-sensibile" da uno "sodio-resistente" in quanto la risposta pressoria alla restrizione sodica si distribuisce come una variabile continua. Numerosissimi sono stati gli studi volti a identificare i possibili meccanismi eziopatogenetici come pure i predittori della condizione di maggiore o minore sodio-sensibilità⁽³³⁻³⁴⁾.

Molti studi di tipo fisiopatologico hanno mostrato che una maggiore sodio-sensibilità si associa tendenzialmente a livelli più bassi di attività reninica plasmatica e di aldosteronemia, ad alterazioni nella produzione o nel metabolismo dei mineralcorticoidi, ad una iperattività del sistema nervoso simpatico e ad alterazioni dell'handling renale del sodio⁽³⁵⁻³⁷⁾. Tra le caratteristiche cliniche associate ad una maggiore sensibilità al sodio ricordiamo la gravità dell'ipertensione, l'età, la presenza di sovrappeso e di resistenza all'insulina⁽³⁸⁻⁴⁰⁾.

La componente genetica è estremamente importante nella sensibilità al sodio. I numerosi studi al riguardo hanno mostrato che per la maggior parte dei geni candidati il cui ruolo causale o almeno la cui associazione con l'ipertensione siano stati in qualche misura confermati è provata da una relazione con il fenomeno della sodio-sensibilità⁽⁴¹⁾. Gli



esempi più diretti sono dati dalle forme di ipertensione - tutte sodio-sensibili - determinate dall'alterazione di un singolo gene: di queste si tratta estesamente in altra parte di questo volume. Naturalmente nella maggior parte dei casi di ipertensione cosiddetta essenziale ci troviamo di fronte all'influenza di alterazioni genetiche multiple, in quanto nessuna delle varianti genetiche finora evidenziate è in grado di spiegare se non una parte relativamente piccola della variabilità interindividuale della pressione arteriosa. Anche in questo caso tuttavia molte delle associazioni riportate presentano una relazione con la sodio-sensibilità individuale. In questa sede è possibile semplicemente citare come acquisizioni più significative il ruolo dei polimorfismi dell' α -adducina⁽⁴²⁻⁴⁴⁾, del recettore del glucagone⁽⁴⁵⁾, della serum and glucocorticoid-regulated kinase, SGK1⁽⁴⁶⁾, della G-protein subunità beta-3⁽⁴⁷⁾, della adrenomedullina⁽⁴⁸⁻⁴⁹⁾, dell'isoenzima

renale della dell'11beta-hydroxysteroid dehydrogenase⁽⁵⁰⁻⁵²⁾, della e-NOS⁽⁵³⁾.

Anche importanti sono le interazioni epistatiche tra geni suscettibili di influenzare la sodio-sensibilità della pressione arteriosa così come le interazioni tra alterazioni geniche e fattori metabolici o nutrizionali.

Numerosi in questo senso sono gli studi condotti in relazione al polimorfismo G460T dell' α -adducina che ha mostrato interazioni significative con il polimorfismo I/D del gene dell'ACE in relazione al rischio di ipertensione⁽⁵⁴⁾, al rischio di microalbuminuria⁽⁵⁵⁾ e alla risposta alla terapia diuretica⁽⁵⁶⁾, con il polimorfismo dell'angiotensinogeno (AGT) M235T Thr/Thr⁽⁵⁷⁾, e ancora con una variante genica della γ -adducina⁽⁵⁸⁾.

Sempre in tema di interazioni geniche, Siani e collaboratori hanno osservato nell'ambito della popolazione dell'Olivetti Heart Study che un gruppo di individui caratterizzati da tripla omozigosi per le varianti M (AGT M235T), A (AT1R A1166C) e C (CYP11B2 C-344T) in presenza del genotipo ACE D/D presentavano un elevato rischio di ipertensione ed un notevole incremento della velocità di riassorbimento prossimale di sodio⁽⁵⁹⁾. Insieme ai fattori genetici, molti fattori neuro-ormonali hanno un impatto rilevante sulla sodio-sensibilità della pressione arteriosa: l'ipertono simpatico, l'iperattività dell'asse

renina-angiotensina, l'iperinsulinemia secondaria a insulino-resistenza, le alterazioni primitive del trasporto ionico di membrana, le alterazioni nell'attività biologica dell'ANP, delle prostaglandine, della dopamina, della callicreina e le alterazioni della funzione endoteliale⁽⁶⁰⁾. Ciò che questi fattori hanno in comune è l'azione convergente sul rene sia pure in forme e con meccanismi molto diversi. Allo stesso risultato conducono importanti alterazioni metaboliche associate all'obesità e in particolare all'adiposità addominale (vedi più avanti). In definitiva, il complesso dei dati disponibili rende del tutto plausibile che la sensibilità al sodio geneticamente condizionata, interagendo con l'eccesso di sale presente nella nostra dieta abituale e con il sovrappeso spieghi una quota maggioritaria della elevata prevalenza di ipertensione osservata in Italia come in tutti i Paesi a maggiore sviluppo economico.

La documentata associazione di una maggiore sensibilità al sodio con alterazioni metaboliche quali resistenza all'insulina, adiposità centrale e dislipidemia fa sì inoltre che gli ipertesi maggiormente sodio-sensibili siano esposti ad un rischio cardiovascolare particolarmente alto⁽⁶¹⁾. Questi pazienti appaiono anche maggiormente predisposti al danno glomerulare (come indicato dalla maggiore propensione alla microalbuminuria) e allo sviluppo di

insufficienza renale.

Per questi motivi, il controllo ottimale della pressione arteriosa e contestualmente la correzione delle alterazioni metaboliche associate sono particolarmente importanti e necessari in questi pazienti ai fini di una reale e significativa riduzione del rischio di complicanze cardiovascolari e renali. È del tutto evidente che la prima e più potente arma terapeutica disponibile a questo scopo è una consistente riduzione dell'apporto sodico alimentare che, in questi pazienti, è spesso in grado di indurre una risposta pressoria paragonabile a quella di un farmaco antiipertensivo⁽⁶²⁾, ed anche in caso di risposta insufficiente favorisce significativamente l'azione del farmaco che successivamente si renda necessario.

POTASSIO ALIMENTARE E PRESSIONE ARTERIOSA

Numerosi studi epidemiologici⁽⁶³⁾ hanno evidenziato una ridotta prevalenza di ipertensione nelle popolazioni che consumano abitualmente una dieta ad elevato contenuto di potassio e basso contenuto di sodio. Così pure molti trial clinici controllati hanno dimostrato il significativo effetto antiipertensivo di supplementi orali di potassio o di diete naturalmente ricche di questo elemento. Infine studi sperimentali in modelli animali hanno suggerito che diete ad elevato contenuto di potassio esercitano, oltre

all'effetto sulla pressione arteriosa, anche un'azione protettiva nei confronti dello sviluppo di lesioni vascolari.

Il potassio nell'alimentazione umana

Il potassio è contenuto principalmente nella frutta, nelle verdure, nei legumi e nei semi oleosi, in forma di sali inorganici ed organici. L'apporto medio di potassio in diverse popolazioni è compreso tra 25 e 90 mmol/die, con un'ampia variabilità inter- ed intra-individuale⁽⁶⁴⁾. I problemi metodologici connessi alla misurazione del contenuto dietetico di potassio sono analoghi a quelli discussi per il sodio e, anche in questo caso, una singola misurazione dell'escrezione urinaria non è sufficiente a caratterizzare con precisione la quantità di potassio presente nella dieta individuale⁽⁶⁴⁾.

Osservazioni epidemiologiche e studi di intervento con supplementi orali di potassio

Le osservazioni epidemiologiche hanno concordemente dimostrato l'esistenza di una relazione inversa tra apporto dietetico di potassio e pressione arteriosa ovvero una relazione diretta tra il rapporto sodio/potassio alimentare e i valori pressori individuali⁽¹³⁾.

In generale, gli studi di intervento hanno suggerito che l'aumento dell'apporto di potassio è associato a

una riduzione della pressione arteriosa nei pazienti ipertesi e, in misura minore, nei normotesi. Così come per gli studi sugli effetti della restrizione sodica, il metodo della meta-analisi si è rivelato uno strumento utile a fornire una stima attendibile dell'effetto "reale" dell'intervento. In particolare, le meta-analisi sugli effetti di supplementi orali di potassio di Cappuccio e MacGregor⁽⁶⁵⁾ e di Whelton e coll.⁽⁶⁶⁻⁶⁷⁾ sono arrivate a conclusioni simili, che possono così essere riassunte: 1) esiste probabilmente un rapporto causale tra il supplemento orale di potassio e la riduzione pressoria osservata nella maggioranza degli studi di intervento; 2) l'effetto antiipertensivo del potassio è statisticamente e clinicamente significativo; 3) il calo pressorio, seppure modesto, osservato nei trial condotti su normotesi suggerisce la potenziale utilità di questo intervento nella prevenzione primaria dell'ipertensione; 4) il supplemento orale di potassio è in genere ben tollerato ed esente da effetti collaterali. Quest'ultimo aspetto, in passato oggetto di numerose critiche, è stato particolarmente messo a fuoco in uno studio controllato di Siani e coll. sulla tollerabilità del supplemento orale di potassio a lungo termine⁽⁶⁸⁾.

Relazioni tra consumo di potassio e morbilità- cardiovascolare

Nello studio retrospettivo americano sulla coorte di Rancho-

Bernardo composta da circa 800 anziani, coloro che riportavano, alla osservazione iniziale, un più alto consumo alimentare di potassio, presentarono la più bassa incidenza di eventi cerebrovascolari ⁽⁶⁹⁾. In un successivo studio ⁽⁷⁰⁾ su circa 10,000 individui seguiti per 19 anni, gli individui nel quartile inferiore di consumo abituale di potassio presentarono un'incidenza di malattia cerebrovascolare ischemica significativamente maggiore. Infine, in uno studio su circa 10.000 soggetti, un consumo di potassio nel tertile più basso della distribuzione era associato ad una mortalità cerebrovascolare significativamente più alta, almeno negli uomini ⁽⁷¹⁾. Dunque, esiste un livello di evidenza piuttosto alto e consistente in favore di un effetto protettivo di un maggiore consumo alimentare di potassio riguardo il rischio di malattia e di morte cerebrovascolare, anche indipendentemente dagli effetti sulla pressione arteriosa.

Ruolo del potassio nella terapia dell'ipertensione

Nella quasi totalità degli studi di intervento sono stati utilizzati sali di potassio (in genere cloruro di potassio) sotto forma di preparati farmacologici; tuttavia, di notevole rilievo ai fini pratici, è lo studio dell'efficacia antiipertensiva del supplemento di potassio fornito attraverso modificazioni dietetiche.

Siani e coll., in uno studio randomizzato a lungo termine ⁽⁶⁸⁾, dimostrarono la possibilità di ridurre significativamente il consumo di farmaci in pazienti ipertesi attraverso l'aumento dell'apporto dietetico di potassio. A un incremento medio di apporto alimentare di potassio di 25 mmol/die (pari al 45% in più rispetto all'apporto iniziale) si associò una riduzione complessiva del consumo di farmaci pari al 36% su base annua rispetto al gruppo a dieta a normale contenuto di potassio. L'intervento dietetico fu in generale ben tollerato dai pazienti e risultò apparentemente associato ad una migliore qualità della vita attribuibile alla riduzione degli effetti collaterali conseguente al diminuito uso di farmaci antiipertensivi.

Più recentemente lo studio DASH ha valutato gli effetti di modificazioni dietetiche complesse sulla pressione arteriosa ⁽⁷²⁾, che contemplavano tra l'altro un maggior consumo di potassio attraverso una dieta arricchita in frutta e cibi vegetali. I risultati del trial dimostrarono che questa dieta riduceva significativamente la pressione arteriosa sistolica e diastolica (-11.4/-5.5 vs -3.5/-2.1 mmHg, negli ipertesi e nei normotesi, rispettivamente). Sulla base dei dati disponibili, le più recenti Linee Guida raccomandano un apporto di potassio di almeno 90 mmol/die ai fini della prevenzione e della terapia dell'ipertensione



arteriosa, ammonendo altresì che uno scarso apporto dietetico di potassio può avere come conseguenza un aumento dei valori pressori.

Le strategie nutrizionali tese ad aumentare l'apporto dietetico di potassio, recentemente riviste ⁽⁶³⁾, prevedono l'aumento del consumo di frutta e verdura, e in minor misura, di legumi e semi oleosi. L'adozione di questo tipo di dieta, relativamente semplice in un Paese come l'Italia e pienamente in accordo con le più recenti Linee Guida nutrizionali ⁽⁷³⁾, si associa anche ad un aumento del consumo di altri nutrienti con effetti potenzialmente favorevoli, quali fibre, vitamine antiossidanti e altri composti di origine vegetale (fitochimici), i cui effetti salutari si estendono anche alla prevenzione di altre patologie.

CALCIO

Anomalie del metabolismo del calcio nel paziente iperteso

I presupposti fisiopatologici per un possibile ruolo del calcio nel controllo della pressione arteriosa sono legati al suo coinvolgimento nei

processi cellulari che determinano la contrazione della muscolatura liscia. Nel paziente iperteso sono state descritte in passato diverse anomalie del metabolismo del calcio. In particolare, il paziente iperteso sembra funzionalmente in una condizione di deficit relativo di calcio ⁽⁷⁴⁾ che vede il suo momento patogenetico nella tendenza all'ipercalciuria descritta in numerosi studi ⁽⁷⁵⁾. L'ipercalciuria a sua volta espone il paziente iperteso ad un rischio più elevato di nefrolitiasi ⁽⁷⁶⁾, fenomeno effettivamente documentato da numerose osservazioni epidemiologiche sia trasversali che prospettiche ⁽⁷⁷⁻⁷⁹⁾.

Calcio alimentare e pressione arteriosa

È stato ipotizzato che la correzione dello stato di carenza relativa di calcio nel paziente iperteso mediante supplemento dietetico possa avere effetti benefici sulla pressione arteriosa ⁽⁸⁰⁾. Gli studi randomizzati e controllati disponibili non hanno fornito però risultati univoci e in definitiva, se un effetto sulla regolazione della pressione esiste per il supplemento di calcio, esso è comunque di modesta entità e più evidente in alcuni sottogruppi, quali ipertesi a dieta ricca in sodio, ipertesi a bassa renina e in caso di ipertensione in gravidanza ⁽⁸¹⁾. Nello studio DASH, una dieta ricca in frutta e vegetali si associava a valori pressori significativamente più bassi rispetto ad una tipica dieta americana ricca

in grassi saturi ed il suo ulteriore arricchimento con calcio determinava una riduzione della pressione ancora più marcata, paragonabile nei pazienti ipertesi a quella ottenuta mediante trattamento farmacologico ⁽⁷²⁾.

Calcio alimentare e adiposità

Lo studio delle relazioni tra calcio alimentare e patologia cardiovascolare ha ricevuto negli ultimi anni un ulteriore impulso dai risultati di alcuni studi sugli effetti del calcio alimentare nella regolazione del metabolismo dei grassi. Una relazione inversa tra apporto di calcio con la dieta e peso corporeo fu osservata per la prima volta circa 20 anni or sono ⁽⁸²⁾ analizzando i dati del US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). Anche nel Nine Community Study in precedenza citato ⁽⁸⁰⁾, uno studio realizzato in Italia, era stata descritta un'associazione inversa tra consumo di latte e adiposità totale, limitatamente ai partecipanti di sesso maschile. Successivamente, gli studi di Zemel et al. ⁽⁸³⁾ hanno evidenziato un possibile ruolo del Ca²⁺ intracellulare nella regolazione del metabolismo lipidico e dell'accumulo di trigliceridi all'interno dell'adipocita: in particolare, come desunto da studi in modelli animali e in adipociti umani in coltura, l'aumento del Ca²⁺ intracellulare stimolerebbe la lipogenesi inibendo i fenomeni di lipolisi, col risultato finale di favorire l'accumulo di grassi all'interno

dell'adipocita. I livelli di Ca²⁺ intracellulare sono in relazione con l'apporto di calcio con la dieta secondo il cosiddetto "paradosso del calcio", per cui i livelli di Ca²⁺ intracellulare sono tanto più alti quanto più bassa è la quantità di calcio assunta con gli alimenti. Il calcio alimentare può influenzare il metabolismo lipidico anche attraverso altri meccanismi, quali l'aumento del calcitriolo in risposta ad una dieta povera in calcio e il relativo iperinflusso di Ca²⁺ all'interno dell'adipocita oppure grazie all'aumento dell'escrezione fecale di grassi osservato in associazione ad una dieta ricca in calcio ⁽⁸⁴⁾. Gli studi epidemiologici trasversali hanno in generale confermato questa associazione inversa tra intake di calcio e grado di adiposità tanto negli adulti ⁽⁸⁵⁾ che nei bambini ⁽⁸⁶⁾ mentre sono controversi i risultati degli studi longitudinali ⁽⁸⁷⁻⁸⁸⁾. I trials randomizzati controllati hanno dimostrato un rapporto causale tra aumento dell'apporto di calcio alimentare e riduzione del peso corporeo in alcuni casi ⁽⁸⁹⁻⁹⁰⁾ ma non in altri ⁽⁹¹⁻⁹⁴⁾. Il livello di evidenza disponibile ad oggi non è comunque sufficiente per raccomandare un aumento dell'apporto di calcio ai fini di un migliore controllo del peso corporeo.

MAGNESIO

La più recente revisione critica della letteratura scientifica sulle

relazioni esistenti tra supplemento di magnesio e pressione arteriosa ⁽⁹⁵⁾ ha analizzato i risultati di 12 studi clinici randomizzati in pazienti affetti da ipertensione (n=545) in cui il supplemento di magnesio è stato somministrato per un periodo variabile da 8 a 26 settimane. I risultati dell'analisi hanno evidenziato una riduzione lieve della pressione, statisticamente significativa solo per la diastolica. Gli Autori hanno concluso che, sulla base della bassa qualità media e dell'eterogeneità degli studi disponibili, l'evidenza in favore di un effetto antiipertensivo del supplemento di magnesio sono da considerarsi in definitiva deboli.

SOVRAPPESO, OBESITA' CENTRALE E SINDROME METABOLICA

Epidemiologia dell'obesità

L'obesità costituisce oggi uno dei principali problemi di salute pubblica ⁽⁹⁶⁻⁹⁷⁾, essendo "co-fattore" di una serie di patologie che determinano circa il 50% della morbilità e il 60% della mortalità in tutto il mondo. In un'indagine epidemiologica condotta nel 2002-04 sui precursori metabolici, nutrizionali e genetici delle malattie cardiovascolari e sulla morbilità e mortalità cardiovascolare nel Sud Italia (Olivetti Heart Study), la prevalenza di obesità e di sovrappeso erano pari rispettivamente al 20.5% e al 55.9%, con un'incidenza di



nuovi casi del 8.6% e 29.8% nei precedenti 8 anni. Il quadro che emerge dagli ultimi dati dell'Istituto Nazionale di Statistica è altrettanto preoccupante: negli ultimi 15 anni l'incidenza di sovrappeso è stata pari al 9,8% negli uomini e al 4,9% nelle donne, mentre l'obesità è aumentata rispettivamente del 3,1% e del 2,1%. Sono state riscontrate differenze nella distribuzione geografica di sovrappeso ed obesità, per cui al Sud e nelle Isole si riscontrano prevalenze maggiori rispetto al Centro e soprattutto al Nord Italia. La fascia di età più esposta è quella tra i 65 e i 74 anni. In un recente studio Degli Esposti ha

riportato che la prevalenza di sovrappeso aumenta del 10% e quella di obesità del 5% per ogni decade d'età fino a 60 anni, rimanendo poi stabile al 40% e al 20%, rispettivamente ⁽⁹⁸⁾. Questi dati epidemiologici sono stati confermati da studi di impedenziometria che hanno mostrato in un campione non selezionato di popolazione maschile un aumento percentuale della massa grassa negli obesi ultrasettantenni⁽⁹⁹⁾. L'obesità non risparmia neanche l'infanzia. Secondo i dati forniti dall'ISTAT, relativi al peso e alla statura dichiarati dai genitori e utilizzando gli standard internazionali proposti dall'IOTF (International Obesity Task Force), nel 1999-2000 in Italia la quota di bambini e adolescenti in sovrappeso era pari a circa il 20%, mentre era del 4% circa la quota di bambini obesi. In uno studio condotto su una popolazione scolare del Sud Italia, utilizzando sempre gli standard IOTF, è stato evidenziato che l'obesità centrale è particolarmente frequente nell'infanzia e che essa si associa a più alti valori pressori ⁽¹⁰⁰⁾.

Genetica dell'obesità

Numerosi studi su famiglie e su coppie di gemelli monozigoti hanno senza alcun dubbio dimostrato il ruolo della predisposizione genetica nella patogenesi dell'obesità. Si tratta

certamente di un'ereditarietà di tipo poligenico, dove il coinvolgimento presumibile di numerose varianti geniche può determinare quadri clinici differenti. D'altra parte, è altrettanto indiscutibile che anche l'ambiente e lo stile di vita hanno un ruolo determinante. È chiaro infatti che il rapido incremento nella prevalenza di obesità non può essere secondario a meccanismi genetici, che si ritiene possano incidere per circa il 25% nello sviluppo di questa condizione. Il contributo della ricerca italiana in questo campo è stato significativo negli ultimi anni. Particolarmente numerosi sono gli studi che hanno indagato il ruolo di geni codificanti per i componenti dell'asse renina-angiotensina-aldosterone (RAS), non solo in rapporto all'ipertensione, ma anche in relazione allo sviluppo di sovrappeso e obesità⁽¹⁰¹⁻¹⁰⁴⁾. In particolare, i risultati di due studi hanno fornito supporto all'ipotesi che la variabilità genetica dei componenti del RAS possa influenzare la predisposizione all'obesità. Nei partecipanti all'Olivetti Heart Study, che ha coinvolto un campione non selezionato di popolazione maschile del sud Italia, una maggiore frequenza di sovrappeso e particolarmente di adiposità addominale è stata osservata nei soggetti portatori del genotipo D/D per il gene dell'ACE⁽¹⁰⁵⁾. Inoltre, in un sottogruppo della stessa popolazione seguito per 20 anni, i portatori di questo genotipo

presentarono un aumento di peso significativamente maggiore rispetto ai soggetti portatori del genotipo ID+II. In un altro studio, Cooper e collaboratori hanno dimostrato che la prole sovrappeso di genitori obesi ereditavano un particolare aplotipo derivante dalla combinazione di cinque varianti alleliche della zona del promotore del gene dell'ACE, che era a sua volta in *linkage disequilibrium* con il polimorfismo I/D⁽¹⁰⁶⁾. Molti studi hanno anche indagato la possibile associazione tra polimorfismi dei geni codificanti per i recettori adrenergici e l'obesità. Ancora uno studio condotto nella popolazione Olivetti ha associato la variante Trp64Arg del gene per il recettore beta3 ad una maggiore tendenza a sviluppare adiposità addominale e più alti valori pressori in relazione all'età⁽¹⁰⁷⁾. Per quanto riguarda il recettore beta2, studi su popolazioni selezionate hanno indicato che due varianti del gene codificante, Arg16Gly e Gln27Glu, si associano ad obesità e ipertensione arteriosa⁽¹⁰⁸⁾. Tuttavia, studi condotti su campioni di popolazione generale non hanno confermato queste associazioni⁽¹¹²⁻¹¹⁴⁾. Infine, un recentissimo studio condotto su un campione di popolazione danese nega l'esistenza di un maggior rischio di obesità o ipertensione nei portatori della variante Arg389Gly del recettore beta1⁽¹¹⁵⁾. Particolarmente interessante è l'associazione dimostrata nella

popolazione Olivetti tra lo sviluppo di ipertensione e di obesità addominale e il polimorfismo Gly40Ser del gene del recettore del glucagone^(45, 116): questi studi dimostrano che una ridotta attività del recettore mutato avrebbe effetti di inibizione sulla lipolisi e condurrebbe anche ad un maggior riassorbimento prossimale di sodio. Recentemente è stato anche evidenziato un'attività lipolitica e lipomobilizzante dei peptidi natriuretici atriali (ANP)⁽¹¹⁷⁾. Nella popolazione dell'Olivetti Heart Study i portatori del polimorfismo C(_55) A del recettore di clearance dell'ANP, che presentano una maggiore emivita dell'ANP, presentavano un rischio minore di sviluppare obesità⁽¹¹⁸⁾. La ricerca sui determinanti dell'obesità in questi ultimi anni ha messo a fuoco il ruolo del sistema degli endocannabinoidi nella regolazione del senso della fame e di varie attività metaboliche. La variante polimorfica 3813A/G del gene del recettore CB-1 è risultata associata ad una maggiore frequenza di obesità addominale⁽¹¹⁹⁾.

Obesità centrale e sindrome metabolica

Una attenzione particolare merita, nell'inquadramento dell'obesità, l'adiposità addominale, tipica dell'uomo adulto e della donna in menopausa, in genere caratterizzata dall'accumulo di adipose in sede viscerale. Siani e coll. hanno evidenziato che in uomini di mezza

età la distribuzione centrale del grasso si associa ad elevati valori pressori anche indipendentemente dal BMI e dalla resistenza all'insulina ⁽¹²⁰⁾, individuando così il ruolo chiave dell'adiposità centrale nella sindrome metabolica ⁽¹²¹⁻¹²³⁾. Al riguardo, giova sottolineare che di recente la International Diabetes Federation ha ritenuto di abbassare il limite della definizione di obesità addominale a valori di circonferenza vita superiori a 94 cm per gli uomini e 82 cm per le donne. Studi recenti hanno messo in evidenza il ruolo dell'handling renale del sodio e del sistema nervoso simpatico nell'ipertensione che si associa all'obesità addominale e alla resistenza all'insulina nell'ambito della sindrome metabolica ⁽¹²⁴⁻¹²⁵⁾. Gli studi di Strazzullo e collaboratori nella popolazione Olivetti hanno evidenziato un aumentato riassorbimento prossimale di sodio in associazione a più elevati valori pressori e ad aumento della circonferenza ombelicale ⁽¹²⁶⁻¹²⁸⁾. Per quanto riguarda l'iperattività adrenergica, gli studi di Mancina, Grassi e coll. hanno convincentemente dimostrato la presenza in questi pazienti di tachicardia a riposo, elevati livelli ematici di norepinefrina, aumentata scarica adrenergica a livello muscolare e renale ⁽¹²⁹⁻¹³²⁾. Anche il ruolo delle numerose citochine secrete dal tessuto adiposo è stato oggetto recentemente di crescente interesse nell'ambito della sindrome metabolica. In particolare è stato osservato che

i livelli sierici di leptina, fortemente aumentati in soggetti in sovrappeso, sono fortemente correlati con i valori pressori ⁽¹³³⁾ e una recente analisi prospettica sulla popolazione Olivetti ha identificato nei livelli circolanti di leptina un precursore indipendente dello sviluppo di ipertensione e della sindrome metabolica ⁽¹³⁴⁾. Infatti oggi si parla di leptina resistenza e non solo di insulina resistenza come fenomeni alla base della sindrome metabolica e della patologie ad essa associate. Una recente rassegna ha messo a fuoco il ruolo del fattore neurotrofico ciliare (CNTF), che, legandosi agli stessi recettori della leptina, ne mima gli effetti. Questo fattore, secondo l'autore, potrebbe ovviare agli effetti negativi della resistenza alla leptina nella sindrome metabolica ⁽¹³⁵⁾.

Studi di intervento

L'efficacia della riduzione del sovrappeso nella prevenzione e nella terapia dell'ipertensione non è più controversa. Numerosi studi accuratamente disegnati hanno dimostrato che il calo ponderale si associa a una significativa riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica. L'effetto sulla pressione arteriosa è già evidente per modeste riduzioni del peso corporeo (5%). Il rischio di sviluppare la sindrome metabolica è anch'esso fortemente ridotto in seguito ad una moderata perdita di peso in soggetti in sovrappeso ⁽¹³⁶⁾. Per quanto riguarda

la terapia farmacologica, il ruolo della sibutramina e dell'orlistat nell'ipertensione associata ad obesità non è ancora chiaramente definito ^(97,137-138). Particolare attenzione merita il rimonabant, antagonista selettivo del recettore CB1 degli cannabinoidi, per il quale, oltre all'effetto significativo e clinicamente rilevante sulla riduzione del sovrappeso, è stato evidenziato anche un sia pur limitato effetto favorevole sui valori di pressione arteriosa ⁽¹³⁹⁾. Importanti sono anche le recenti acquisizioni sui risultati a lungo termine della terapia chirurgica dell'obesità severa che sembrano dimostrare una significativa riduzione della mortalità e della morbilità cardiovascolare ⁽¹⁴⁰⁾.

MACRONUTRIENTI

Proteine della dieta e pressione arteriosa

Diversi studi di popolazione hanno mostrato in generale una correlazione inversa tra contenuto proteico della dieta e pressione arteriosa ⁽¹⁴¹⁻¹⁴⁴⁾. Quest'associazione è stata osservata nella popolazione di Gubbio, nella quale la correlazione tra azoto urinario e pressione arteriosa mostrava anche un'interazione con l'escrezione notturna di sodio ⁽¹⁴⁵⁾ inducendo gli autori a ipotizzarne un effetto natriuretico. In aggiunta agli effetti sulla pressione arteriosa, sono stati più recentemente studiati gli effetti di una dieta ricca in proteine sulla funzione endoteliale.

In giovani volontari sani, ai quali era stata prescritta alternativamente una dieta normoproteica (1.3 g/kg) o iperproteica (1.9 g/kg), è stato osservato una migliore funzione endoteliale nel corso di quest'ultima ⁽¹⁴⁶⁾. Questa osservazione è integrata dai risultati ottenuti in pazienti sottoposti a trapianto renale: in questi ultimi, la sostituzione delle proteine animali con proteine di soia determinava un significativo miglioramento della funzione endoteliale, che ritornava ai livelli di base alla sospensione della somministrazione della soia ⁽¹⁴⁷⁾.

Un altro recente contributo italiano in pazienti con nefropatia cronica ⁽¹⁴⁸⁾ è l'osservazione di una cospicua riduzione dei valori pressori dopo 6 mesi di trattamento con una dieta

povera in proteine supplementata con chetoanaloghi. In questo studio il decremento dei valori pressori si correlava sia con il tipo di proteine somministrate (particolarmente favorevoli sembrerebbero le proteine vegetali) sia con l'introito giornaliero di sodio.

In definitiva i dati della letteratura, pur prevalentemente favorevoli, non indicano tuttavia in maniera univoca che una dieta ricca in proteine sia utile per il controllo della pressione arteriosa; d'altra parte è ben noto che le diete iperproteiche sono anche ricche in grassi, soprattutto saturi, per cui appare consigliabile nel paziente

iperteso prescrivere una dieta a normale contenuto proteico, nella quale la componente delle proteine vegetali, legumi in particolare, sia ben rappresentata.

Grassi alimentari e pressione arteriosa

Gli effetti dei macronutrienti sulla pressione arteriosa e sui principali parametri del metabolismo, in generale, dipendono dal tipo di carboidrati, proteine o grassi presi in considerazione. Le differenze sono particolarmente rilevanti nel

Già a metà degli anni '80 è stato dimostrato che la sostituzione dei monoinsaturi con grassi saturi induce un incremento dei valori pressori

caso dei lipidi alimentari. Infatti ben diversi sono gli effetti sulla pressione dei grassi saturi, dei quali è stata riportata la tendenza ad incrementare i valori pressori, da quelli dei grassi monoinsaturi e, forse, poliinsaturi per i quali alcuni studi di intervento sembrano indicare un'azione favorevole .

Grassi saturi

Già a metà degli anni '80 è stato dimostrato che la sostituzione dei monoinsaturi con grassi saturi induce un incremento dei valori pressori ⁽¹⁴⁹⁾. Più recentemente è stato riportato che i prodotti di ossidazione della cottura

degli oli determinano un incremento del rischio di ipertensione ⁽¹⁵⁰⁾ e che un pasto capace di incrementare sensibilmente l'ipertrigliceridemia induce un peggioramento della funzione endoteliale ⁽¹⁵¹⁾. Viceversa, una dieta povera in colesterolo e grassi saturi sembra in grado di migliorare la rigidità della parete arteriosa ⁽¹⁵²⁾.

Grassi monoinsaturi

Nonostante la maggior parte degli studi di osservazione non abbia evidenziato un effetto favorevole dell'olio di oliva extravergine sui valori pressori, numerosi studi di intervento, alcuni dei quali eseguiti in Italia o in Europa con la partecipazione di ricercatori italiani, hanno dimostrato una riduzione della pressione arteriosa nel

corso di una alimentazione ricca in olio di oliva. Il consumo di olio di oliva extravergine, infatti, nel quantitativo consigliato per una dieta isocalorica, contribuiva ad un miglior controllo della pressione arteriosa e ad una riduzione del consumo giornaliero di farmaci antiipertensivi, in confronto a una dieta ricca in olio di girasole e quindi in n-6 poliinsaturi. Questa osservazione è stata confermata recentemente da altri studi ⁽¹⁵³⁻¹⁵⁵⁾.

Grassi poliinsaturi

Il consumo di acido linoleico sembra essere associato ad un minor rischio di ipertensione e ad effetti

benefici soprattutto sulla pressione sistolica ⁽¹⁵⁶⁾; così pure, è stato riportato che la somministrazione di poliinsaturi nell'infanzia ridurrebbe i valori pressori durante le fasi successive della vita ⁽¹⁵⁷⁾. È stato inoltre suggerito che l'aggiunta di questi grassi alla dieta comporti un miglioramento della funzione barocettoriale aumentando la variabilità della frequenza cardiaca in pazienti con scompenso cardiaco ⁽¹⁵⁸⁾. Circa gli effetti dell'olio di pesce (n-3 poliinsaturi), vi sono numerose evidenze in favore della utilità del consumo di acido eicosapentaenoico e docosoesaenoico nella prevenzione secondaria delle malattie cardiovascolari a dosi < 1g/die, verosimilmente per il loro effetto antiaritmico; un effetto positivo sulla pressione arteriosa sembra, invece, presentarsi solo per un consumo giornaliero > 3g ⁽¹⁵⁹⁾.

In conclusione, i dati della letteratura sono per lo più favorevoli all'impiego di grassi mono e poliinsaturi nella alimentazione quotidiana del paziente iperteso, in sostituzione dei grassi saturi. Viceversa, non vi sono prove convincenti circa l'utilità di incrementare la percentuale dei lipidi totali della dieta per favorire un migliore controllo pressorio.

FIBRA

Le ricerche sull'associazione tra supplemento di fibre e pressione arteriosa hanno fornito risultati controversi ⁽¹⁶⁰⁾. Questo può essere

spiegato dal fatto che diversi fattori inerenti la supplementazione del nutriente, come la quantità o il tipo di fibra assunta e la compliance alla prescrizione dietetica, possono influenzare sensibilmente i risultati. Il supplemento di fibra, inoltre, è associato ad un aumento dell'assunzione di potassio e magnesio, anche essi potenzialmente in grado di influenzare la pressione arteriosa ⁽¹⁶¹⁾. Una recente meta-analisi ⁽¹⁶²⁾ dei trials randomizzati controllati sull'efficacia antiipertensiva del supplemento di fibre (apporto medio = 11.5 g/die) ha evidenziato un lieve effetto sulla pressione arteriosa, significativo però per la sola pressione diastolica. L'effetto del supplemento di fibre era maggiore negli individui più anziani e negli ipertesi.

ALTRI FATTORI INERENTI LO STILE DI VITA

ALCOL

Numerosi studi hanno esaminato le relazioni esistenti tra consumo di alcol e pressione arteriosa e i risultati sono concordi nel mostrare un'associazione tra consumo settimanale di alcol, pressione arteriosa e prevalenza di ipertensione; tale associazione è presente in numerose popolazioni e in entrambi i sessi. Alcuni di questi studi hanno messo, inoltre, in evidenza che la relazione tra alcol e pressione arteriosa è di tipo J- o U-shaped, tale cioè che

i bevitori "lievi-moderati" mostrano valori pressori inferiori sia rispetto ai forti bevitori che rispetto agli astemi ⁽¹⁶³⁾. I livelli di assunzione di alcol considerati 'protettivi' sono in genere significativamente più bassi nelle donne rispetto agli uomini, fattore questo da tenere sempre presente nella valutazione dei livelli consigliati di assunzione di alcol ⁽¹⁶⁴⁾.

Negli studi di popolazione, a differenza degli studi randomizzati di intervento, la stima dell'intake individuale di alcol presenta evidenti problemi metodologici: esiste in generale una tendenza a sottostimare il proprio consumo di alcol e i forti bevitori non partecipano abitualmente a studi di questo tipo ⁽¹⁶³⁾. Le nuove tendenze nella ricerca in questo campo danno rilievo ad aspetti rimasti in passato largamente inesplorati, quali il ruolo dei drinking patterns e del tipo di bevande alcoliche consumate, oltre che all'associazione con patologie emergenti in campo cardiovascolare quali la sindrome metabolica ⁽¹⁶³⁾.

Pressione arteriosa in relazione al pattern di consumo di bevande alcoliche

La relazione tra drinking pattern e rischio di ipertensione è stata oggetto di uno studio condotto su un ampio campione (n=2609) di popolazione statunitense ⁽¹⁶⁵⁾. In questo studio, i bevitori abituali mostravano un rischio maggiore rispetto agli astemi, ma tale rischio era statisticamente significativo

solo quando si considerava la quantità di alcol assunta nei precedenti 30 giorni. Nel gruppo dei consumatori di alcol, poi, il rischio era maggiore tra coloro che consumavano abitualmente bevande alcoliche al di fuori dei pasti, indipendentemente dalla quantità di alcol assunta nei 30 giorni precedenti. L'aumento del rischio di ipertensione osservato in questo gruppo era consistente (64%) anche se non venivano presi in considerazione fattori confondenti associati ai diversi stili di vita dei gruppi a confronto. I risultati di questo studio erano in linea con quelli di un altro studio ⁽¹⁶⁶⁾ condotto in precedenza su una coorte di consumatori abituali di vino in Italia. In questo campione, l'abitudine a consumare alcol lontano dai pasti era associata ad una mortalità significativamente maggiore, sia cardiovascolare che per tutte le cause. Analogamente, in un altro studio, il rischio di infarto del miocardio è risultato significativamente aumentato in coloro che consumavano abitualmente bevande alcoliche lontano dai pasti ⁽¹⁶⁷⁾.

Pressione arteriosa in relazione al tipo di bevande alcoliche consumate

Grande interesse scientifico suscita anche la valutazione dell'effetto del tipo di bevanda alcolica consumata sul rischio cardiovascolare e la pressione arteriosa. Il consumo di liquori è risultato, in generale, associato a

valori pressori più elevati rispetto al consumo di altre bevande alcoliche ⁽¹⁶⁸⁻¹⁶⁹⁾. Altri studi hanno invece paragonato specificamente gli effetti cardiovascolari dell'assunzione di birra o vino. La meta-analisi di Di Castelnuovo et al. ⁽¹⁷⁰⁾ ha evidenziato l'effetto protettivo sul rischio di eventi cardiovascolari di un moderato consumo di vino; tale associazione era presente anche per moderati consumi di birra pur in assenza in questo secondo caso di una chiara relazione lineare. Nello studio di Stranges precedentemente citato ⁽¹⁶⁵⁾, è stato analizzato anche l'effetto del tipo di bevanda alcolica sul rischio di ipertensione ma non è stata riscontrata alcuna associazione significativa. Per quanto riguarda gli studi di intervento, questi non sono a favore di una differenza tra l'effetto pressorio del vino e quello della birra. In uno studio in soggetti normotesi, vino e birra determinavano in acuto un incremento simile della pressione arteriosa ⁽¹⁷¹⁾. Un altro studio ha dimostrato che l'escrezione urinaria di endotelina ⁽¹⁷²⁾ era aumentata in relazione al consumo di alcol in egual misura per vino e birra. Questi risultati nel loro insieme suggeriscono che le differenze osservate negli studi epidemiologici tra gli effetti cardiovascolari del consumo di vino e di birra sono almeno in parte da ascrivere ad altri fattori,



quali per esempio i diversi stili di vita dei consumatori di vino rispetto ai consumatori di birra.

Alcol, obesità, sindrome metabolica

I rapporti tra consumo di alcol, obesità centrale e pressione arteriosa sono stati oggetto di uno studio longitudinale ⁽¹⁷³⁾ in cui è stato osservato che i livelli sierici di gammaGT erano associati al rischio di ipertensione tanto nei bevitori che nei non bevitori, ma solo in soggetti con adiposità centrale. Per quanto riguarda i rapporti tra consumo di alcol e sindrome metabolica, l'alcol è associato all'aumento della pressione arteriosa, dei trigliceridi e all'accumulo 'centrale' di tessuto adiposo, e allo stesso tempo anche all'aumento dei livelli plasmatici di HDL-colesterolo. L'effetto netto sul rischio di sviluppo di sindrome metabolica è pertanto difficilmente prevedibile allo stato attuale delle conoscenze.

Esercizio fisico e pressione arteriosa

L'esercizio fisico regolare è una componente essenziale di un salutare stile di vita e contribuisce efficacemente al trattamento non farmacologico dell'ipertensione arteriosa e, più in generale, alla prevenzione cardiovascolare. Ciò vale per l'esercizio aerobico ovvero isotonico (o di endurance), come la marcia, il nuoto, la corsa di lunga distanza, il ciclismo, attività che inducono durante la pratica un incremento della frequenza cardiaca e della gittata sistolica e un contemporaneo decremento delle resistenze periferiche, senza sostanziali variazioni della pressione media. Al contrario, l'esercizio isometrico (o in anaerobiosi), come la corsa di velocità, la pesistica o i salti, comporta un notevole incremento delle resistenze periferiche e, quindi, della pressione arteriosa senza variazioni della gittata cardiaca. Quest'ultima risposta cardiovascolare è poco fisiologica e sottopone il ventricolo sinistro ad un notevole incremento di lavoro: pertanto l'esercizio isometrico non è consigliabile né per i pazienti in corso di riabilitazione né per coloro che vogliono avvicinarsi a più sane abitudini di vita.

Recentemente è stata evidenziata nei pazienti ipertesi la riduzione della pressione arteriosa delle

24 ore mediante esercizio fisico controllato⁽¹⁷⁴⁾. Una recentissima metanalisi⁽¹⁷⁵⁾, che ha incluso 72 studi nei quali venivano valutati gli effetti cronici di un allenamento di endurance, ha evidenziato una riduzione della pressione arteriosa a riposo di 3.0/2.4 mmHg ($P < 0.001$) e della pressione durante le ore del giorno di 3.0/3.5 mmHg ($P < 0.01$). Tale riduzione era ancora più marcata

Un modello alimentare come quello della *dieta mediterranea* costituiscano in molti casi un'importante alternativa, in altri una valida integrazione, alla terapia farmacologica dell'ipertensione.

nei 30 studi condotti in pazienti ipertesi (-6.9/-4.9). Le variazioni di pressione si associavano a riduzione delle resistenze periferiche del 7% circa, della norepinefrina plasmatica del 30%, dell'attività reninica plasmatica del 20% e inoltre del peso corporeo, della circonferenza vita, della percentuale di massa grassa, della resistenza all'insulina, e ad incremento del colesterolo HDL.

Gli effetti dell'attività fisica sono stati valutati anche sulla funzione endoteliale: in particolare negli atleti anziani è stata osservata una migliore vasodilatazione arteriosa flusso-mediata, suggerendo la possibilità che l'esercizio fisico prolungato sia in grado di controbilanciare la

disfunzione endoteliale tipica degli anziani sedentari⁽¹⁷⁶⁾. Questi dati confermano precedenti osservazioni sul miglioramento della funzione endoteliale di ipertesi e normotesi nel corso di un regolare programma di esercizio fisico⁽¹⁷⁷⁾. Infine, è stata suggerita la possibilità che gli effetti dell'esercizio fisico siano modulati dai polimorfismi I/D del gene dell'ACE ed A/C del gene del recettore dell'angiotensina AT1R, forse in relazione all'introito di calcio. Queste osservazioni, per quanto molto stimolanti, richiedono però ulteriori conferme⁽¹⁷⁸⁾.

In conclusione, gli esperti concordano nel sottolineare i benefici sulla salute esercitati da una regolare attività fisica aerobica, che impegni i grandi gruppi muscolari, svolta a basso/medio carico (40-50% del consumo massimo di ossigeno), per un tempo di almeno 1/2 ora al giorno almeno 4 volte a settimana⁽¹⁷⁹⁻¹⁸⁰⁾.

Stress e ipertensione

L'interazione tra stress psico-fisico e reattività cardiovascolare è stata frequentemente riportata. Le condizioni che generano stress sono responsabili di incremento dei valori pressori⁽¹⁸¹⁾. Questa osservazione è stata più recentemente ribadita dai risultati di una metanalisi di ben 125 studi, che ha evidenziato come questo effetto, pur decrescendo nel tempo, sia sempre particolarmente evidente negli emigranti meglio

integrati nella cultura locale ⁽¹⁸¹⁻¹⁸²⁾. Anche lo stress da impegni di lavoro influenza sfavorevolmente il controllo della pressione arteriosa: il lavoro che impone forti richieste e scarsa possibilità decisionale sembrerebbe responsabile di un incremento della pressione sistolica e diastolica di circa 6-7 mmHg ⁽¹⁸³⁾, particolarmente nel caso che la pressione sia misurata sul posto di lavoro ⁽¹⁸⁴⁾. Per questo motivo è stato di recente suggerito che un programma di gestione dello stress sul posto di lavoro possa essere utile per la prevenzione dell'ipertensione ⁽¹⁸⁵⁾. I risultati degli studi di intervento sono ciò nondimeno controversi. È indispensabile, pertanto, mantenere un atteggiamento di prudenza circa l'utilità di utilizzare tecniche di rilassamento nella prevenzione e terapia dell'ipertensione arteriosa.

CONCLUSIONI

Sulla base di quanto discusso sopra, risulta chiaro che l'intervento non-farmacologico e, in particolare, quello nutrizionale nella terapia dell'ipertensione arteriosa rappresenta una realtà scientificamente ben documentata per molti aspetti: è altrettanto chiaro però che l'elevata intercorrelazione nell'apporto alimentare di molteplici nutrienti rende difficile, e talora impossibile, identificare l'effetto biologico del singolo nutriente sulla pressione e stabilirne l'entità. Queste

considerazioni rappresentano un ulteriore elemento di riflessione sull'importanza di un intervento globale, inteso come modificazione complessiva dello stile di vita, ai fini della terapia dell'ipertensione e, più in generale, della prevenzione cardiovascolare. Il già citato "Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Trial" ⁽⁷²⁾ ha messo a fuoco gli effetti sulla pressione arteriosa di uno "stile alimentare", ovvero l'effetto degli alimenti più che dei singoli nutrienti. I risultati di quello studio, così come quelli di altri citati in questa rassegna, sono di particolare valore in termini di tutela della salute pubblica in quanto suggeriscono che un modello alimentare come quello proposto nel DASH o, ancor meglio forse, come quello ampiamente noto come dieta mediterranea, comprensivi di gran parte delle più solide acquisizioni scientifiche in termini di terapia non farmacologica dell'ipertensione, costituiscano in molti casi un'importante alternativa, in altri una valida integrazione, alla terapia farmacologica dell'ipertensione. La correzione del sovrappeso, l'impegno nel sostenere un regolare esercizio fisico di sufficiente intensità e durata, l'attenzione alla composizione della dieta e all'eventuale abuso di alcool, sono misure essenziali per il trattamento dell'ipertensione come pure per la prevenzione dell'ipertensione nelle persone predisposte. Tuttavia, la semplice prescrizione del medico

è il più delle volte inefficace per una compliance adeguata e costante se non viene reiterata periodicamente e verificata in visite frequenti. Non bisogna trascurare le difficoltà che il paziente incontra nel tentativo di modificare, anche se in senso favorevole, le abitudini di vita: difficoltà di inserire una attività fisica regolare nei propri orari di lavoro, nel reperire e preparare in tempi ragionevoli gli alimenti più idonei al programma dietetico stabilito (problemi si incontrano ad esempio per procurarsi alimenti a basso contenuto di sodio così come per la preparazione di verdure e legumi che richiede tempi relativamente lunghi); e ancora, non vanno sottovalutati i maggiori costi di un'alimentazione più sana così come di un esercizio fisico regolare; infine, occorre adattare il proprio gusto e quello dei propri familiari alle rinnovate abitudini alimentari. Date queste difficoltà, le modificazioni dello stile di vita devono essere prospettate come un impegno particolare impiegando il tempo necessario (sensibilmente maggiore di quello sufficiente per la prescrizione farmacologica) e motivando il paziente a superare le difficoltà di applicazione. Migliori risultati nell'applicazione delle misure igienico-dietetiche di riconosciuta efficacia sono una sfida importante e decisiva ai fini dell'affermazione della strategia di prevenzione.

Bibliografia

- 1) Segal R, Cesana G, Bombelli M et al. Seasonal variations in home and ambulatory blood pressure in the PAMELA population. *J Hypertens* 1998; 16 :1585-92.
- 2) Hansson L. The Hypertension Optimal Treatment study and the importance of lowering blood pressure. *Hypertens* 1999; 17(Suppl. 1):S9-13.
- 3) Hansson L. Treatment of hypertension in the elderly. *J Hypertens* 1993; 11(Suppl. 4): S25-7.
- 4) UK Prospective Diabetes Study Group. Cost effectiveness analysis of improved blood pressure control in hypertensive patients with type 2 diabetes: UKPDS 40. *BMJ* 1998; 317: 720-6.
- 5) Liebson PR, Grandits GA, Dianzumba S et al. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation* 1995; 91: 698-706.
- 6) Ambard L, Beaujard E. Causes of arterial hypertension. *Arch Gen Med* 1904; 1: 520-33.
- 7) Addison WLT. The use of sodium chloride, potassium chloride, sodium bromide and potassium bromide in cases of arterial hypertension which are amenable to potassium chloride. *Can Med Assoc J* 1928; 18: 281-85.
- 8) Fregly MJ: Sodium and potassium. *Ann Rev Nutr* 1981; 1: 69-93.
- 9) Whelton PK, He J, Gayle. Lifestyle modifications for the prevention and treatment of hypertension. Basel, Marcel Dekker New York, 2003.
- 10) Eaton SB, Konner M. Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications. *N Engl J Med* 1985; 312: 283-89.
- 11) Leclercq C, Ferro-Luzzi A. Total and domestic consumption of salt and their determinants in three regions of Italy. *Eur J Clin Nutr*. 1991; 45: 151-59.
- 12) Law MR, Frost CD, Wald NJ. By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? III--Analysis of data from trials of salt reduction. *Br Med J* 1991; 302: 819-24.
- 13) Intersalt Cooperative Research Group: Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24-hour urinary sodium and potassium excretion. *Br Med J* 1988; 297: 319-28.
- 14) Denton D, Weisinger R, Mundy NI, et al. The effect of increased salt intake on blood pressure of chimpanzees. *Nat Med* 1995; 1: 1009-16.
- 15) He FJ, Mac Gregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. No.: CD004937.
- 16) Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks: US population data. *Arch Intern Med* 1993; 153: 598-615.
- 17) He FJ, Mac Gregor GA. Hypertension. 2006; 48:861-9.
- 18) Aviv A. The reactive oxidative species-renin-angiotensin system link. *J Hypertens* 2002; 20: 2357-8.
- 19) Fedorova OV, Lakatta EG, Bagrov AY. Endogenous Na, K pump ligands are differentially regulated during acute NaCl loading of Dahl rats. *Circulation* 2000 ; 102: 3009-14.
- 20) Arnon A, Hamlyn JM, Blaustein MP. Ouabain augments Ca(2+) transients in arterial smooth muscle without raising cytosolic Na(+). *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000 ; 279: H679-91.
- 21) Aviv A. The reactive oxidative species-renin-angiotensin system link. *J Hypertens* 2002; 20: 2357-8.
- 22) Broekmans WMR, Klöpping-Ktelaars IAA, Schuurman CRWC. Fruits and vegetables increase plasma carotenoids and vitamins and decrease homocysteine in humans. *J Nutr* 2000; 130: 1578-83.
- 23) Strazzullo P. Salt-sensitivity, hypertension and cardiovascular aging: broadening our view without missing the point. *J Hypertens* 2002; 20 : 561-3.
- 24) Alderman MH, Madhavan S, Cohen H, Sealey JE, Laragh J. Low urinary sodium is associated with greater risk of myocardial infarction among treated hypertensive men. *Hypertens* 1995; 25: 1144-52.
- 25) Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Dietary sodium intake and mortality: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I). *Lancet* 1998; 351: 781-5.
- 26) Cohen HW, Hailpern SM, Fang J, Alderman MH. Sodium intake and mortality in the NHANES II follow-up study. *Am J Med* 2006; 119: 275.e7-14.
- 27) Antonios Antonios TF, MacGregor GA. Deleterious effects of salt intake other than effects on blood pressure. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1995 ;22 :180-4
- 28) He J, Ogden LG, Vupputuri S, Bazzano LA, Loria C, Whelton PK. Dietary sodium intake and subsequent risk of cardiovascular disease in overweight adults. *JAMA* 1999 ; 282: 2027-34.
- 29) Tuomilehto J, Jousilahti P, Rastenyte D, et al. Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland: a prospective study. *Lancet* 2001 ; 357: 848-51.
- 30) Nagata C, Takatsuka N, Shimizu N, Shimizu H. Sodium intake and risk of death from stroke in Japanese men and women. *Stroke*. 2004; 35: 1543-7.
- 31) Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *Br Med J* 2007; 334(7599): 885. Epub 2007 Apr 20.
- 32) Strazzullo P, Scalfi L, Branca F et al. " Nutrition and prevention of ischemic stroke: present knowledge, limitations and future perspectives". *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004 ; 14 : 97-114.
- 33) Galletti F, Strazzullo P, Dessi-Fulgheri P et al. per il Gruppo di Studio sulla sodio-sensibilità della Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa: La sodio-sensibilità. *Ipertensione e Prevenzione Cardiovascolare* 1999 ; 6:152-8.
- 34) Strazzullo P, Galletti F, Dessi-Fulgheri P, et al. on behalf of the salt-sensitivity Study Group of the Italia Society of Hypertension: Prediction and consistency of blood pressure salt-sensitivity as assessed by a rapid volume expansion and contraction protocol. *J Nephrol* 2000; 13: 46-53.
- 35) Siani A, Guglielmucci G, Farinaro E, Strazzullo P. Increasing evidence for the role of salt and salt-sensitivity in hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000; 10: 93-100.

- 36) Strazzullo P, Barbato A, Vuotto P, Galletti F. Relationships between salt-sensitivity of blood pressure and sympathetic nervous system activity: a short review of evidence. *Clin Exp Hypertens* 2001 ; 23: 25-33.
- 37) Strazzullo P, Galletti F, Barba G. Altered renal handling of sodium in human hypertension: short review of the evidence. *Hypertens* 2003; 41: 1000-5.
- 38) Galletti F, Ferrara I, Stinga F, Iacone R, Noviello F, Strazzullo P. Evaluation of a rapid protocol for the assessment of salt sensitivity against the blood pressure response to dietary sodium chloride restriction. *Am J Hypertens* 1997 ; 10: 462-6.
- 39) Galletti F, Strazzullo P, Ferrara I et al. NaCl sensitivity of essential hypertensive patients is related to insulin resistance. *J Hypertens* 1997 ; 15:1485-91.
- 40) Vecchione C, Morisco C, Fratta L, Argenziano L, Trimarco B, Lembo G. Dietary sodium restriction impairs endothelial effect of insulin. *Hypertens* 1998 ; 31: 1261-5.
- 41) Strazzullo P, Galletti F, Genetics of salt-sensitive hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2007; 9: 25-32.
- 42) Bianchi G, Ferrari P, Staessen JA. Adducin Polymorphism Detection and Impact on Hypertension and Related Disorders. *Hypertens* 2005; 45: 331-40.
- 43) Manunta P, Burnier M, D'Amico M, et al. Adducin polymorphism affects renal proximal tubule reabsorption in hypertension. *Hypertens* 1999; 33: 694-7.
- 44) Efevdiev R, Krmar RT, Ogimoto G, et al. Hypertension-Linked Mutation in the Adducin -Subunit Leads to Higher AP2-2 Phosphorylation and Impaired Na,K-ATPase Trafficking in Response to GPCR Signals and Intracellular Sodium. *Circ Res* 2004; 95: 1100-8.
- 45) Strazzullo P, Iacone R, Siani A, et al. Altered renal sodium handling and hypertension in men carrying the glucagon receptor gene (Gly40Ser) variant. *J Mol Med* 2001; 79: 574-80.
- 46) Perrotti N, He RA, Phillips SA, et al. Activation of serum- and glucocorticoid-induced protein kinase (Sgk) by cyclic AMP and insulin. *J Biol Chem* 2001; 276: 9406-12.
- 47) Pamies-Andreu E, Ramirez-Lorca R, Stiefel Garcia-Junco P, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system and G-protein beta-3 subunit gene polymorphisms in salt-sensitive essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 187-91.
- 48) Li Y, Staessen JA, Li L-H , et al. Blood pressure and urinary sodium excretion in relation to the A-1984G adrenomedullin polymorphism in a Chinese population. *Kid Intern* 2006; 69, 1153- 8.
- 49) uzzola F, Mallamaci F, Tripepi G et al. Salt-sensitivity Group of the Italian Society of Hypertension: "Urinary adrenomedullin is related to ET-1 and salt intake in patients with mild hypertension ". *Am J Hypertens* 2001; 14: 224-30.
- 50) Agarwal AK, Giacchetti G., Lavery G, et al. CA-repeat polymorphism in intron 1 of HSD11B2: effects on gene expression and salt sensitivity. *Hypertens* 2000; 36: 187-94.
- 51) Lovati E, Ferrari P, Dick B, et al. Molecular basis of human salt sensitivity: the role of the 11-hydroxysteroid dehydrogenase type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3745-9.
- 52) Mariniello B, Ronconi V, Sardu C, et al. Analysis of the 11-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 2 Gene (HSD11B2) in Human Essential Hypertension. *Am J Hypertens* 2005; 18: 091- 8.
- 53) Hoffmann IS, Tavares-Mordwinkin R, Castejon AM et al. Endothelial nitric oxide synthase polymorphism, nitric oxide production, salt sensitivity and cardiovascular risk factors in Hispanics. *J Hum Hypertens* 2005; 19: 233-40.
- 54) Wang JG, Liu L, Zagato I, et al. Blood pressure in relation to three candidate genes in a Chinese population. *J Hypertens* 2004, 22: 937- 44.
- 55) Pedrinelli R, Dell'Omo G, Penno G, et al. α -Adducin and angiotensin-converting enzyme polymorphisms in hypertension: evidence for a joint influence on albuminuria. *J Hypertens* 2006; 24: 931- 7.
- 56) Sciarone MT, Stella P, Barlassina C, et al. ACE and alpha-adducin polymorphism as markers of individual response to diuretic therapy. *Hypertension* 2003; 41:398-40357) Tamaki S, Nakamura Y, Tabara Y, et al. Combined Analysis of Polymorphisms in Angiotensinogen and Adducin Genes and Their Effects on Hypertension in a Japanese Sample: The Shigaraki Study. *Hypertens Res* 2005; 28: 645-50.
- 58) Cwynar M, Staessen JA, Ticha M, et al. Epistatic interaction between alpha and gamma-adducin influences peripheral and central pulse pressures in white Europeans. *J Hypertens* 2004; 22: S72.
- 59) Siani A, Russo P, Cappuccio FP, et al. Combination of renin-angiotensin system polymorphisms is associated with altered renal sodium handling and hypertension. *Hypertension* 2004; 43: 598-602.
- 60) Barba G, Vallance PJ, Strazzullo P, MacAllister RJ. Effects of sodium intake on the pressor and renal responses to nitric oxide synthesis inhibition in normotensive individuals with different sodium sensitivity. *J Hypertens* 2000; 18: 615-21.
- 61) Morimoto A, Uzu T, Fujii T, et al. Sodium sensitivity and cardiovascular events in patients with essential hypertension. *Lancet* 1997;350:1734-7.
- 62) Cook NR, Kumanyika SK, Cutler JA. Effect of change in sodium excretion on change in blood pressure corrected for measurement error. *The Trials of Hypertension Prevention, Phase I. Am J Epidemiol* 1998;148:431-44.
- 63) Siani A, Strazzullo P. Why and how to increase dietary potassium intake. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1996; 6: 245-54.
- 64) Siani A, Iacoviello L, Giorgione N, Iacone R, Strazzullo P. Comparison of variability of urinary sodium, potassium and calcium in free-living men. *Hypertens* 1989; 13: 38-4.
- 65) Cappuccio FP, MacGregor GA: Does potassium supplementation lower blood pressure ? A meta analysis of published trials. *J Hypertens* 1991; 9: 465-73.
- 66) Whelton PK, He J, Cutler JA et al. Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA* 1997; 277:1624-32.
- 67) Whelton PK, Kumanyika SK, Cook NR et al. Efficacy of nonpharmacologic interventions in adults with high normal blood pressure; results from phase 1

- of the Trials of Hypertension Prevention. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (suppl.1): 652S-60S.
- 68) Siani A, Strazzullo P, Giacco A, Pacioni D, Celentano E, Mancini M. Increasing the dietary potassium intake reduces the need for antihypertensive medication. *Ann Intern Med* 1991; 115: 753-59.
- 69) Khaw KT, Barrett-Connor E. Dietary potassium and stroke-associated mortality. A 12-year prospective population study. *N Engl J Med* 1987; 316: 235-40.
- 70) Bazzano LA, He J, Ogden LG et al.: Dietary potassium intake and risk of stroke in US men and women: National Health and Nutrition Examination Survey I epidemiologic follow-up study. *Stroke*. 2001;32:1473-1480.
- 71) Fang J, Madhavan S, Alderman MH. Dietary Potassium Intake and Stroke Mortality. *Stroke*. 2000;31:1532-37.
- 72) Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 1997; 336:1117-24.
- 73) Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione. Linee Guida per una sana alimentazione, 2005 www.inran.it/servizi_cittadino/stare_bene/guida_corretta_alimentazione/
- 74) Strazzullo P. The renal calcium leak in primary hypertension: pathophysiological aspects and clinical implications. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1991; 1: 98-103.
- 75) Strazzullo P, Nunziata V, Cirillo M et al. Abnormalities of calcium metabolism in essential hypertension. *Clin Sci* 1983; 65: 137-41.
- 76) Zoccali C, Mallamaci F, Curatola G et al. Mechanism of hypercalciuria in essential hypertension and in primary nephrolithiasis. *Contrib Nephrol* 1991; 90: 49-53.
- 77) Cappuccio FP, Strazzullo P, Mancini M. Kidney stones and hypertension: population based study of an independent clinical association. *Br Med J* 1990; 300: 1234-37.
- 78) Cappuccio FP, Siani A, Barba G et al. A prospective study of hypertension and the incidence of kidney stones in men. *J Hypertension* 1999; 17: 1017-22.
- 79) Strazzullo P, Barba G, Vuotto G et al. Past history of nephrolithiasis and incidence of hypertension in men: a reappraisal based on the Olivetti Prospective Heart Study results. *Nephrol Dial Transplant*, 2001; 16: 2232-35.
- 80) Trevisan M, Krogh V, Farinaro E et al. Calcium-rich foods and blood pressure: findings of the Italian National Research Council Study (The Nine Communities Study). *Am J Epidemiol* 1988; 127: 1155-63.
- 81) Cappuccio FP, Siani A, Strazzullo P. Oral calcium supplementation and blood pressure: an overview of randomized controlled trials. *J Hypertension* 1989; 7: 941-46.
- 82) McCarron DA, Morris CD, Henry HJ, Stanton JL. Blood pressure and nutrient intake in the United States. *Science* 1984; 224: 1392-8.
- 83) Zemel MB, Shi H, Greer B, DiRienzo D, Zemel PC. Regulation of adiposity by dietary calcium. *FASEB J* 2000; 14: 1132-8.
- 84) Barba G, Russo P. Dairy foods, dietary calcium and obesity: A Short Review of the evidence. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006; 16: 445-51.
- 85) Parikh SJ, Yanovski JA. Calcium intake and adiposity. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 281-7.
- 86) Barba G, Troiano E, Russo P, Venezia A, Siani A. Inverse association between body mass and frequency of milk consumption in children. *Br J Nutr*, 2005; 93: 15-19.
- 87) Elwood PC, Strain JJ, Robson PJ et al. Milk consumption, stroke, and heart attack risk: evidence from the Caerphilly cohort of older men. *J Epidemiol Community Health* 2005; 59: 502-5.
- 88) Drapeau V, Despres J-P, Bouchard C et al. Modifications in food-group consumption are related to long-term body weight changes. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 29-37
- 89) Zemel MB, Thompson W, Milstead A, Morris K, Campbell P. Calcium and dairy acceleration of weight and fat loss during energy restriction in obese adults. *Obes Res* 2004; 12: 582-90.
- 90) Thompson WG, Holdman NR, Janzow DJ, Slezak JM, Morris KL, and Zemel MB. Effects of energy-reduced diets high in dairy products and fiber on weight loss in obese adults. *Obes Res* 2005; 13: 1344-53.
- 91) Harvey-Berino J, Casey Gold B, Lauber R, and Starinski A. The impact of calcium and dairy product consumption on weight loss. *Obes Res* 2005; 13: 1720-6.
- 92) Bowen J, Noakes M, Clifton PM. Effect of calcium and dairy foods in high protein, energy restricted diets on weight loss and metabolic parameters in overweight adults. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2005; 29: 957-65.
- 93) Lin YC, Lyle RM, McCabe LD, McCabe GP, Weaver CM, Teegarden D. Dairy calcium is related to changes in body composition during a two-year exercise intervention in young women. *J Am Coll Nutr* 2000; 19: 754-60.
- 94) Gunther CW, Legowski PA, Lyle RM et al. Dairy 15 products do not lead to alterations in body weight or fat mass in young women in a 1-y intervention. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 751-6.
- 95) Dickinson HO, Nicolson DJ, Campbell F et al. Magnesium supplementation for the management of primary hypertension in adults *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD004640. DOI:10.1002/14651858.CD004640.pub2
- 96) Scaglione R, Argano C, Di Chiara T, Licata G. Obesity and cardiovascular risk: the new public health problem of worldwide proportions. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2004; 2: 203-12.
- 97) Jordan J, Angeli S, Redon J et al. European Society of Hypertension Working Group on Obesity; *Journal of Hypertension*, 2007; 25: 897-900.
- 98) Degli Esposti E, Sturani A, Valpiani G et al. The Relationship Between Body Weight and Drug Costs: An Italian Population-Based Study. *Clin Ther* 2006; 28:1472-81.
- 99) Guida B, Laccetti R, Gerardi C et al. Bioelectrical impedance analysis and age-related differences of body composition in the elderly. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; 17:175-80.
- 100) Barba G, Troiano E, Russo P, Strazzullo P, Siani A. Body mass, fat distribution and blood pressure in Southern Italian children: results of the

- ARCA project. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.*, 2006;16: 239-48.
- 101) Walley AJ, Blakemore AI, Froguel P. Genetics of obesity and the prediction of risk for health. *Hum Mol Genet.* 2006; 15 Spec No 2: R124-30.
- 102) Talmud PJ, J Palmen, AM. Wolf & U Beisiegel. Investigation into the role of the hormone sensitive lipase -60C-G promoter variant in morbid obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005; 15: 31-5.
- 103) Uusitupa M. Gene-diet interaction in relation to the prevention of obesity and type 2 diabetes: Evidence from the Finnish Diabetes Prevention Study, *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005; 15: 225-33.
- 104) Licata G, Di Chiara T, Licata A et al. Relationship between circulating E-selectin, DD genotype of angiotensin-converting-enzyme, and cardiovascular damage in central obese subjects. *Metabolism.* 2003; 52: 999-1004.
- 105) P Strazzullo; R Iacone; L Iacoviello et al. Genetic Variation in the Renin-Angiotensin System and Abdominal Adiposity in Men: The Olivetti Prospective Heart Study. *Ann Intern Med.* 2003; 138: 17-23.
- 106) Kramer H, Wu X, Kan D et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and obesity: an examination of three black populations. *Obes Res.* 2005; 13: 823-8.
- 107) Strazzullo P, Iacone R, Siani A et al. Relationship of the Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenoceptor gene to central adiposity and high blood pressure: interaction with age. Cross-sectional and longitudinal findings of the Olivetti Prospective Heart Study. *J Hypertens* 2001; 19: 399-406.
- 108) Ehrenborg E, Skogsberger J, Ruotolo G et al. The Q/E27 polymorphism in the beta2-adrenoceptor gene is associated with increased body weight and dyslipoproteinemia involving triglyceride-rich lipoproteins. *J Int Med* 2000; 247: 651-6.
- 109) Lin RCY, Ericsson JO, Benjafeld AV, Morrison BJ. Association of beta2-adrenoceptor Gln27Glu variant with body weight but not hypertension. *Am J Hypertens* 2001;14: 1201-4.
- 110) Meirhaeghe A, Helbecque N, Cottel D, Amouyel P. Impact of polymorphisms of the human beta2-adrenoceptor gene on obesity in a French population. *Int J Obes* 2000; 24: 382-7.
- 111) Rastam L, Groop L. beta2-Adrenergic receptor gene variation and hypertension in subjects with type 2 diabetes. *Hypertens* 2001; 37: 1303-8.
- 112) Hermann SM, Nicaud V, Tiret L et al. Polymorphisms of the beta2adrenoceptor (ADRB2) gene and essential hypertension: the ECTIM and PEGASE studies. *Am J Hypertens* 2002; 15: 229-35.
- 113) Castellano M, Rossi F, Giacche M et al. Beta(2)-adrenergic receptor gene polymorphism, age, and cardiovascular phenotypes. *Hypertension* 2003; 41: 361-7.
- 114) F Galletti, R Iacone, E Ragone et al. Lack of Association Between Polymorphism in the beta2-Adrenergic Receptor Gene, Hypertension and Obesity in the Olivetti Heart Study. *Am J Hypertens* 2004; 17: 718-20.
- 115) Gjesing AP, Andersen G, Albrechtsen A et al. Studies of associations between the Arg389Gly polymorphism of the beta(1)-adrenergic receptor gene (ADRB1) and hypertension and obesity in 7677 Danish white subjects. *Diabet Med.* 2007; 24:392-7.
- 116) A Siani, R Iacone, O Russo et al. Gly40Ser Polymorphism of the Glucagon Receptor Gene Is Associated with Central Adiposity in Men. *Obs Res* 2001; 9: 722-6.
- 117) Dessi-Fulgheri P, Sarzani R, Rappelli A. Role of the natriuretic peptide system in lipogenesis / lipolysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2003; 13: 244-9.
- 118) R Sarzani, P Strazzullo, F Salvi et al. Natriuretic Peptide Clearance Receptor Alleles and Susceptibility to Abdominal Adiposity. *Obes Res.* 2004; 12: 351-6.
- 119) Russo P, Strazzullo P, Cappuccio FP et al. Genetic variations at the endocannabinoid type 1 receptor gene (CNR1) are associated with obesity phenotypes in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Apr 3; [Epub ahead of print]
- 120) Siani A, Cappuccio FP, Barba G et al. The relationship of waist circumference to blood pressure: the Olivetti Heart Study. *Am J Hypertens* 2002; 15: 780-6.
- 121) Licata G, Argano C, Di Chiara T, Parrinello G, Scaglione R. Obesity: a main factor of metabolic syndrome? *Panminerva Med.* 2006; 48: 77-85.
- 122) Després JP & Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature.* 2006, 444: 881-7
- 123) Ferrara LA, Cardoni O, Mancini M, Zanchetti A. on behalf of the Gubbio Study Research Group: Metabolic syndrome and left ventricular hypertrophy in a general population. Results from the Gubbio Study. *J Hum Hypertens* advance online publication 17 May 2007; doi: 10.1038 / sj.jhh.1002232
- 124) Andronico G, Cottone S, Mangano MT et al. Insulin, renin-aldosterone system and blood pressure in obese people. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001; 25: 239-42.
- 125) Andronico G, Ferraro-Mortellaro R, Mangano MT et al. Insulin resistance and glomerular hemodynamics in essential hypertension. *Kidney Int.* 2002; 62: 1005-9.
- 126) Strazzullo P, Barba G, Cappuccio FP et al. Altered renal sodium handling in men with abdominal adiposity: a link to hypertension. *J Hypertens* 2001; 9: 2157-64.
- 127) P Strazzullo, A Barbato, F Galletti et al. Abnormalities of renal sodium handling in the metabolic syndrome. Results of the Olivetti Heart Study. *J Hypertens* 2006, 24: 1633-9.
- 128) Strazzullo P & Galletti F. Genetics of Salt-sensitive Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2007; 9: 25-32.
- 129) G Mancia, P Bousquet, JL Elghozi et al. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J Hypertens* 2007, 25: 909-20.
- 130) Grassi G. Sympathetic overdrive and cardiovascular risk in the metabolic syndrome. *Hypertens Res.* 2006; 29: 839-47.
- 131) Grassi G, Quarti-Trevano F, Seravalle G, Dell'oro R. Cardiovascular risk and adrenergic overdrive in the metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007; [Epub ahead of print]
- 132) Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F et al. Excessive sympathetic activation in heart failure with obesity and metabolic syndrome:

- characteristics and mechanisms. *Hypertension* 2007; 49: 535-41.
- 133)G Barba, O Russo, A Siani et al. Plasma Leptin and Blood Pressure in Men: Graded Association Independent of Body Mass and Fat Pattern. *Obes Res* 2003; 11: 160-6.
- 134)F Galletti, A Barbato, M Versiero et al. Circulating leptin levels predict the development of metabolic syndrome in middle-aged men: an 8-year follow-up study. *J Hypertens* 2007, 25: in press.
- 135)MA Febbraio. gp130 receptor ligands as potential therapeutic targets for obesity *J. Clin. Invest.* 2007; 117: 841-49.
- 136)Phelan S, Wadden TA, Berkowitz RI et al. Impact of weight loss on the metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond)*. 2007 Mar 13; [Epub ahead of print]
- 137)Jordan J, Scholze J, Matiba B, Wirth A, Hauner H, Sharma AM. Influence of sibutramine on blood pressure: evidence from placebo-controlled trials. *Int J Obes* 2005; 29: 509-16.
- 138)Sharma AM, Golay A. Effect of orlistat-induced weight loss on blood pressure and heart rate in obese patients with hypertension. *J Hypertens* 2002; 20: 1873-8.
- 139)Curioni C, André C. Rimonabant for overweight or obesity. The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd - *Am J Med.* 2007;120 (3 Suppl 1): S26-34.
- 140)Batsis JA, Romero-Corral A, Collazo-Clavell ML, et al. Effect of weight loss on predicted cardiovascular risk: change in cardiac risk after bariatric surgery. *Obesity* 2007; 15: 772-84.
- 141)Stamler J, Caggiula A, Grandits GA, Kjelsberg M, Cutler JA: Relationship to blood pressure of combinations of dietary macronutrients: findings of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Circulation* 1996; 94: 2417-23.
- 142)Reed D, McGee D, Yano K, Hankin J: Diet, blood pressure, and multicollinearity. *Hypertens* 1985; 7: 405-10.
- 143)Zhou B, Zhang X, Zhu A et al. The relationship of dietary animal protein and electrolytes to blood pressure: a study on three Chinese populations. *Int J Epidemiol* 1994; 23: 716-22.
- 144)Liu LJ, Liu LH, Ding Y: Ethnic and environmental differences in various markers of dietary intake and blood pressure among Chinese Han and three other minority peoples of China: results from the WHO Cardiovascular Diseases and Alimentary Comparison (CARDIAC) Study. *Hypertens Res* 1999; 22: 209-15.
- 145)Cirillo M, Lombardi C, Laurenzi M, De Santo NG. Gubbio Study Research Group: relation of urinary urea to blood pressure: interaction with urinary sodium. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 205-12.
- 146)Ferrara LA, Innelli P, Palmieri V et al. Effects of different dietary protein intakes on body composition and vascular reactivity. *European Journal of Clinical Nutrition* 2006; 60: 643-49.
- 147)Cupisti A, Ghiadoni L, D'Alessandro C et al. Soy protein diet improves endothelial dysfunction in renal transplant patients. *Nephrol Dial transplant* 2007; 22: 229-34.
- 148)Bellizzi V, di Iorio BR, De Nicola L et al. ERIKA Study-Group. Very low protein diet supplemented with ketoanalogues improves blood pressure control in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2007; 71: 245-51.
- 149)Strazzullo P, Ferro-Luzzi A, et al. "Changing the Mediterranean diet: effects on blood pressure." *J Hypertens.* 1986; 4: 407-12.
- 150)Springer F, Rojo-Martinez G, Dobarganes MC et al. Hypertension is related to the degradation of dietary frying oils. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 1092-7.
- 151)Giannattasio C, Zoppo A, Gentile G et al. Acute effect of high-fat meal on endothelial function in moderately dyslipidemic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25: 406-10.
- 152)Pirro M, Schillaci G, Savarese G et al. Attenuation of inflammation with short-term dietary intervention is associated with a reduction of arterial stiffness in subjects with hypercholesterolaemia. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2004; 11: 497-502.
- 153)Ferrara LA, Raimondi AS, D'Episcopo L, Guida L, Dello Russo A, Marotta T. Olive oil and reduced need for antihypertensive medications. *Arch Intern Med* 2000; 160: 837-42.
- 154)Rasmussen BM, Vessby B, Uusitupa M et al. The KANWU Study Group "Effects of dietary saturated, monounsaturated, and n-3 fatty acids on blood pressure in healthy subjects. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83: 221-6.
- 155)Fito M, Cladellas M, de la Torre R, et al. The Members of the SOLOS Investigators: Antioxidant effect of virgin olive oil in patients with stable coronary heart disease: a randomized, crossover, controlled, clinical trial. *Atherosclerosis* 2005 ; 181: 149-58.
- 156)Djousse L, Arnett DK, Pankow JS, Hopkins PN, Province MA, Ellison RC. Dietary linolenic acid is associated with a lower prevalence of hypertension in the NHLBI Family Heart Study. *Hypertens* 2005; 45: 368-73.
- 157)Forsyth JS, Willatts P, Agostoni C, Bissenden J, Casaer P, Boehm G. Long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infant formula and blood pressure in later childhood: follow up of a randomised controlled trial. *Brit Med J* 2003; 326: 953-7.
- 158)Radaelli A, Cazzaniga M, Viola A et al. Enhanced baroreceptor control of the cardiovascular system by polyunsaturated Fatty acids in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1600-6.
- 159)Breslow JL "n-3 fatty acids and cardiovascular disease" *Am J Clin Nutr.* 2006; 83 (6 Suppl): 1477S-82S.
- 160)He J, Whelton PK. Effect of dietary fiber and protein intake on blood pressure: a review of epidemiologic evidence. *Clin Exp Hypertens.* 1999; 21: 785-96.
- 161)Stamler J, Caggiula AW, Grandits GA. Relation of body mass and alcohol, nutrient, fiber, and caffeine intakes to blood pressure in the special intervention and usual care groups in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (Suppl. 1): 338S-65S.
- 162)Stoppel MT, Arend LR, van 't Veer P, Grobbee DE, Geleijnse JM. Dietary Fiber and Blood Pressure. A Meta-analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 150-6.

- 163) Beilin LJ, Puddey IB. Alcohol and Hypertension. An update. *Hypertension* 2006; 47: 1035-38.
- 164) Di Castelnuovo A, Costanzo S, Bagnardi V, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G. Alcohol dosing and total mortality in men and women: an updated meta-analysis of 34 prospective studies. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2437-45.
- 165) Stranges S, Wu T, Dorn JM et al. Relationship of alcohol drinking pattern to risk of hypertension: a population-based study. *Hypertens* 2004; 44: 813-19.
- 166) Trevisan M, Schisterman E, Mennotti A, Farchi G, Conti S. Drinking pattern and mortality: the Italian Risk Factor and Life Expectancy Pooling project. *Ann Epidemiol.* 2001; 11: 312-9.
- 167) Trevisan M, Dorn J, Falkner K et al. Drinking pattern and risk of non-fatal myocardial infarction: a population-based case-control study. *Addiction.* 2004; 99: 313-22.
- 168) Wildman RP, Gu DF, Muntner P et al. Alcohol intake and hypertension subtypes in Chinese men. *J Hypertens* 2005; 23: 737-43.
- 169) Okamura T, Tanaka T, Yoshita K et al. Specific alcoholic beverage and blood pressure in a middle-aged Japanese population: the High-risk and Population Strategy for Occupational Health Promotion (HIPOP-OHP) Study. *J Hum Hypertens* 2004; 18: 9-16.
- 170) Di Castelnuovo A, Rotondo S, Iacoviello L, Donati MB, De Gaetano G. Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation.* 2002; 105: 2836-44.
- 171) Hashimoto M, Kim S, Eto M et al. Effect of acute intake of red wine on flow-mediated vasodilatation of the brachial artery. *Am J Cardiol.* 2001; 88: 1457-60.
- 172) Zilkens RR, Burke V, Hodgson JM, Barden A, Beilin LJ, Puddey IB. Red wine and beer elevate blood pressure in normotensive men. *Hypertens* 2005; 45: 874-9.
- 173) Stranges S, Trevisan M, Dorn JM, Dmochowski J, Donahue RP. Body fat distribution, liver enzymes, and risk of hypertension: evidence from the Western New York Study. *Hypertens* 2005; 46: 1186-93.
- 174) Pinto A, Di Raimondo D, Tuttolomondo A, Fernandez P, Arnao V, Licata G. Twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring to evaluate effects on blood pressure of physical activity in hypertensive patients. *Clin J Sport Med.* 2006; 16: 238-43.
- 175) Fagard RH, Cornelissen VA "Effect of exercise on blood pressure control in hypertensive patients" *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007; 14: 12-7.
- 176) Galetta F, Franzoni F, Plantinga Y et al. Ambulatory blood pressure monitoring and endothelium-dependent vasodilation in the elderly athletes. *Biomed Pharmacother.* 2006; 60: 443-7.
- 177) Ferguson DW. Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive and hypertensive subjects: role of endothelium-derived nitric oxide. *Circulation.* 2000; 102: E119-20.
- 178) Pescatello LS, Turner D, Rodriguez N et al. Dietary calcium intake and Renin Angiotensin System polymorphisms alter the blood pressure response to aerobic exercise: a randomized control design. *Nutr Metab.* 2007; 4: 4:1 [Epub ahead of print].
- 179) Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA; American College of Sports Medicine "American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension." *Med Sci Sports Exerc.* 2004 ; 36: 33-53.
- 180) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee "Seventh Report of the Joint national Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure". *Hypertens* 2003; 42: 1206-52.
- 181) Kaplan M, Nunes A. The psychosocial determinants of hypertension. *Nutr Met Cardiovasc Dis* 2003; 13: 52-9.
- 182) Steffen PR, Smith TB, Larson M, Butler L. Acculturation to Western society as a risk factor for high blood pressure: a meta-analytic review. *Psychosom Med.* 2006; 68: 386-97.
- 183) Ohlin B, Berglund G, Rosvall M, Nilsson PM. Job strain in men, but not in women, predicts a significant rise in blood pressure after 6.5 years of follow-up. *J Hypertens;* 2007; 25: 525-31.
- 184) Ducher M, Cerutti C, Chatellier G, Fauvel JP. Is high job strain associated with hypertension genesis. *Am J Hypertens.* 2006;19: 694-700.
- 185) Lucini D, Riva S, Pizzinelli P, Pagani M. Stress management at the worksite: reversal of symptoms profile and cardiovascular dysregulation. *Hypertens* 2007; 49: 268-9.

Dieta mediterranea e nuove conferme dei benefici sulla salute

Gianni Tomassi

Università degli Studi della Tuscia
Viterbo

La salvaguardia della salute passa attraverso il controllo non solo della “quantità” della dieta consumata, ma anche della sua “qualità”. Infatti il modo di alimentarsi rappresenta uno dei più importanti e controllabili fattori di rischio per l’insorgenza di diverse patologie ed in particolare di quelle di tipo cronico-degenerativo quali l’aterosclerosi, le malattie cardiovascolari, il diabete e i tumori. Il modello alimentare mediterraneo, che consiste essenzialmente nel frequente ricorso al consumo di cereali e derivati (pane, pasta), di ortaggi e verdure conditi con olio di oliva, di frutta come dessert e di un bicchiere di vino ai pasti (Keys, 1995), si è rivelato in grado di proteggere la salute umana prevenendo o ritardando la comparsa delle citate malattie. Le prove a sostegno di tale affermazione sono sia di tipo indiretto che di tipo diretto. Fra le prime quelle basate sulla

somiglianza con standard nutrizionali proposti internazionalmente come compatibili con un elevato grado di protezione della salute [Dietary Goals, Select Committee on Nutrition and Human Needs (1997), Tomassi G, (1981)]; e le prove derivanti dai risultati di indagini epidemiologiche condotte in diverse parti del mondo [Seven Countries Study, Keys (1980)]. Fra le seconde quelle derivanti da studi di intervento su gruppi di popolazione sana (Fero-Luzzi et al. 1984) e non sana (Mancini et al. 1980), che hanno confermato l’efficacia della dieta

Il modo di alimentarsi rappresenta uno dei più importanti e controllabili fattori di rischio per l’insorgenza di diverse patologie ed in particolare di quelle di tipo cronico-degenerativo quali l’aterosclerosi, le malattie cardiovascolari, il diabete e i tumori.

mediterranea nel combattere i fattori di rischio delle malattie da benessere e quelle basate su le caratteristiche nutrizionali del modello alimentare mediterraneo (Keys A. and M., 1975), che si traducono essenzialmente in un elevato apporto di acidi grassi monoinsaturi, di fibra alimentare ed anche di componenti minori bioattivi ad attività antiossidante (carotenoidi, polifenoli) e non antiossidante (fitosteroli) (Saura Calisto e Goni, 2009).

Oltre alle prove scientifiche accumulate soprattutto negli anni 70’-90’ esistono più recenti lavori che dimostrano come l’aderenza al modello alimentare mediterraneo possa avere effetti benefici sulla salute di diversi gruppi di popolazione. Così ad esempio nella lotta contro i tumori le indagini di Trichopoulou et al (2004) e di Benetou et al. (2008) e quelle di La Vecchia e Bosetti (2006) dimostrano che l’aderenza alla dieta mediterranea

con i suoi cibi tradizionali riduce significativamente l'incidenza di vari tipi di tumori in gruppi di popolazione greca e italiana. Così pure nel caso di malattie cardiovascolari gli studi di Harris et al. (2007) condotti in gruppi di popolazione australiana e di Martinez Gonzales (2006) in Spagna confermano che il consumo di alimenti tipici della dieta mediterranea riduce il rischi di cardiopatie ischemiche e vascolari e di ipertensione.

Lo stesso effetto protettivo è stato confermato nel caso del diabete il cui rischio di comparsa viene sensibilmente ridotto dall'aderenza al modello alimentare mediterraneo (Gonzales et al 2008).

Nonostante questi consolidate e confermate evidenze scientifiche a sostegno degli effetti benefici della dieta mediterranea esiste la tendenza ad allontanarsi sempre più da tale modello alimentare. Ciò probabilmente a causa della globalizzazione nei trasporti e disponibilità degli alimenti e della mancanza di interesse a seguire abitudini alimentari tradizionali da parte soprattutto delle giovani generazioni che

preferiscono seguire comportamenti alimentari di tipo "occidentale", considerati più attuali e attraenti. Per contrastare questa tendenza all'erosione della dieta mediterranea la comunità scientifica internazionale si è allertata sia per riaffermare il consenso sui suoi effetti benefici sia per conservare per le future generazioni le caratteristiche storico culturali di tale modello. Perciò sono sorte diverse associazioni e organizzazioni soprattutto nei paesi nell'area mediterranea ma anche in altre aree geografiche, per sostenere la validità scientifico culturale di tale modello tradizionale. Fra queste la spagnola Fundacion Dieta Mediterranea,

l'americana
Old Way:

changing the way people eat e l'italiana CIISCAM: (Centro internazionale interuniversitario di studi sulle culture alimentari del mediterraneo), che hanno proposto e realizzato diverse iniziative per valorizzare e salvaguardare dalla crescente erosione il patrimonio culturale alimentare mediterraneo. Tra queste ricordo la nuova edizione della piramide della dieta mediterranea (2008), il Forum euromediterraneo (Roma 2005), il primo incontro internazionale "Le nuove frontiere del mediterraneo per la sicurezza alimentare (Viterbo 2007) e il secondo Incontro Internazionale Erosione del patrimonio culturale del mediterraneo ed azioni per la sua salvaguardia (Vibo Valezia 2008). Più recentemente quattro paesi dell'area mediterranea (Grecia, Italia, Marocco e Spagna) hanno presentato la candidatura della dieta Mediterranea all'iscrizione al patrimonio culturale immateriale dell'UNESCO (settembre



2008), dove per dieta mediterranea si deve intendere, in accordo con l'etimologia greca della parola "dieta", più lo stile di vita basato sulla convivialità e frugalità che la scelta di specifici alimenti (the mediterranean diet, UNESCO 2008).

Da ricordare infine alcune regole pratiche suggerite già diversi anni fa dall'Istituto Nazionale della Nutrizione (Ticca M. 1992) per seguire il modello alimentare del mediterraneo nella vita di tutti i giorni:

- suddividere l'alimentazione giornaliera in 4-5 appuntamenti;
- consumare giuste razioni di pasta nel quadro di una alimentazione equilibrata e adeguata;
- accompagnare il pasto preferibilmente con il pane;
- usare come condimento l'olio d'Oliva ed in particolare quello extravergine;
- ricorrere con frequenza alle carni alternative (pollo- tacchino-coniglio);
- consumare pesce con regolarità, con particolare attenzione al pesce azzurro;
- consumare verdura ed ortaggi;
- completare abitualmente il pasto con frutta fresca;
- accompagnare i pasti con modiche quantità di vino;
- quando si deve ricorrere al fast-food farlo in maniera mediterranea.

**Recentemente quattro paesi dell'area mediterranea
(Grecia, Italia, Marocco e Spagna)
hanno presentato la candidatura della dieta Mediterranea
all'iscrizione al patrimonio culturale immateriale
dell'UNESCO, dove per dieta mediterranea si deve intendere
più lo stile di vita basato sulla convivialità
e frugalità che la scelta di specifici alimenti.**

Bibliografia

- 1) Benetou V, Trichopoulou A, Orfanos P, et al. Conformity to traditional Mediterranean diet and cancer incidence: the Greek EPIC cohort. *British Journal of Cancer*. 2008; 99: 191-5.
- 2) Dietary Goals for the United States. Select Committee on Nutrition and Human Needs. US Government Printing Office (1977).
- 3) Ferro-Luzzi A., Strazzullo P., Scaccini C., Siani A., Sette S., Mariani M.A. Mastranzo P., Dougherty R.M., Iacono J., Mancini M Changing the Mediterranean diet: effects on blood lipids. *Am. J. Clin Nutrition* 40, 1027 (1986).
- 4) Harris LR, English DR, Powles J, et al. Dietary Patterns and cardiovascular mortality in the Melbourne Collaborative Cohort Study. *American Journal of Clinical Nutrition*. 86: 221-9; 2007.
- 5) Keys A. Mediterranean diet and public health: personal reflections. *Am. J. Clin. Nutr.* 1321S-1323S, 61 (1995)
- 6) Keys A, Keys M. How to eat well and stay well: The Mediterranean way. New York, Doubleday & Co (1975)
- 7) Keys A. Seven Countries: A multivariate analysis of death and coronary heart disease- Harvard University Press, Cambridge (1980)
- 8) La Vecchia C, Bosetti C. Diet and cancer risk in Mediterranean countries: open issues. *Journal of Public Health Nutrition*: 9 (8A): 1077-82 2006.
- 9) Mancini M, Farinaro E., Postiglione A., Rubba P. and Vaccaro O. Eating Neopolitan style: a possible treatment for hyperlipaemia. *Rec. Adv. Clin. Nutrition John Libberry, London* (1980)
- 10) Martinez-Gonzalez MA. The SUN cohort study (Seguimiento University of Navarra). *Journal of Public Health Nutrition*. 9(1A): 127-31. (2006)
- 11) Martínez-González MA, Fuente-Arrillaga C, Nunez-Cordoba JM, et al. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study. *British Journal of Medicine*. (2008).
- 12) Saura Calisto F. Goni I. Definition of the Mediterranean diet based on bioactive compounds. *Crit. Rev Food Sci Nutr*. 49, 145-152 (2009).
- 13) Ticca M. Il modello alimentare Mediterraneo. La salute a tavola arriva dalla tradizione. Istituto Nazionale della Nutrizione, Roma (1992)
- 14) Tomassi G. Symposium sur la nutrition, la technologie des produits alimentaires et l'information, nutritionnelle. Commission des Communautés Européennes, rapport EUR FR pag. 125-134. (1981).
- 15) Trichopoulou A, Critselis E. Mediterranean diet and longevity. *European Journal of Cancer Prevention*. 13(5): 453-6. 2004.
- 16) UNESCO. The Mediterranean diet. Transnational nomination for the inscription on the Representative List of Intangible Cultural Heritage of Humanity (September 2008).

McDonald's mette in tavola la frutta

Con le carotine Baby, ananas, uva e mele mangiare vitamine è buono e facile. Fresche e senza conservanti, sono ottime per grandi e piccoli. Tutti sanno che frutta e verdura fanno bene, ma perché? Lo spiega la nutrizionista

La frutta è importante in una dieta sana e un suo consumo quotidiano contribuisce a garantire un apporto ottimale di acqua, fibre, vitamine, minerali e sostanze antiossidanti. Anche da McDonald's si possono trovare frutta e verdura fresche. Le carotine Baby, senza additivi né conservanti, confezionate in bustine monoporzionamento, si possono scegliere come contorno al posto delle patatine. A fine pasto, invece, si possono scegliere la Fruit Bag o l'Ananas Bag: mele, uva e ananas fresche già lavate e tagliate. In linea con le raccomandazioni dei nutrizionisti e sensibile alle tematiche legate alla corretta nutrizione dei bambini, McDonald's ha rivisto le combinazioni di abbinamento dei suoi Happy Meal, dando la possibilità alle mamme di scegliere alimenti freschi. Attualmente, le varie combinazioni dei menu Happy Meal offrono una scelta tra i prodotti più semplici, oltre alla possibilità di includere frutta e verdura in pratici formati che incoraggino i piccini al loro consumo.

Perché la frutta può far bene al nostro cervello?

La frutta contiene tre tipi di zuccheri: il saccarosio, il glucosio e il fruttosio. Una volta nell'organismo tutti i carboidrati si trasformano in glucosio: il carburante delle nostre cellule. Ogni giorno è necessario fornire da 140 a 180 grammi di glucosio al cervello (più della metà della quantità totale di carboidrati assunti con la dieta).

Il glucosio è infatti l'unico nutriente energetico in grado di arrivare al cervello. Il livello ematico di glucosio comincia a salire dopo circa cinque minuti dall'assunzione di glucosio o saccarosio, dieci minuti in caso di consumo di amidi (pane, patate, pasta) e venticinque minuti dopo l'assunzione di fruttosio.

La frutta possiede zuccheri ad assunzione rapida, come il saccarosio e il glucosio, e zuccheri ad assunzione più lenta, come il fruttosio. Questa combinazione è in grado di garantire energia per il cervello rapidamente e per tempi prolungati.

Che consiglio darebbe ai genitori per educare i bambini a mangiare sano?

Innanzitutto l'esempio! È fondamentale che il bambino riceva indicazioni coerenti. Secondo una recente indagine sembra che una delle cause dell'obesità tra i giovani sia dovuta al consumo eccessivo di bibite gassate, che contribuirebbero almeno per il 20% all'apporto quotidiano di

energia. I pasti in casa devono essere altamente nutrienti, non ricchi di grassi, in porzioni a misura di chi le consuma. Molti studi hanno confermato per esempio che più il piatto è colmo più il bambino mangia.

Quali sono i cibi più ricchi di vitamine?

I bambini vanno incoraggiati fin da piccoli a scegliere tra un'ampia varietà di alimenti. Ma è importante non far mai mancare dalla loro tavola questi gruppi di alimenti:

- Cereali, pasta, riso, pane. Forniscono carboidrati complessi (ottima fonte di energia), vitamine e fibra alimentare.
- Latte, yogurt e formaggi. Contengono proteine e calcio, essenziale per le ossa e i denti.
- Carne, pesce, uova e legumi. Attraverso questi si assimilano proteine, ferro e zinco (carne e salumi). Il pesce, dovrebbe essere consumato due volte a settimana, perché fornisce acidi grassi e omega 3 essenziali per la formazione del tessuto cerebrale.
- Acqua. Il bambino spesso si scorda di bere ed è necessario che i genitori gli trasmettano la consuetudine a consumare l'acqua durante i pasti.
- Frutta e ortaggi. Sono indispensabili fonti di vitamine (in particolare C, A, acido folico, riboflavina), minerali e fibre alimentari.

Dott.ssa Elisabetta Bernardi

(nutrizionista all'Università "La Sapienza" di Roma e consulente dell'Istituto di Medicina e Scienza dello Sport del CONI).



Are there more than one Traditional Mediterranean diets?

ANTONIA TRICHOPOULOU

Director of the World Health Organization
Collaborating Center for

Nutrition at the Department of Hygiene
and Epidemiology, School of Medicine,
University of Athens.



Traditional Mediterranean diet is the dietary pattern found in the olive-growing areas of the Mediterranean region in the 1960s. Although different regions in the Mediterranean basin have their own diets, several common characteristics can be identified, most of which stem from the fact that olive oil occupies a central position in all of them. It is therefore legitimate to consider these diets as variants of a single entity, the Mediterranean diet. Olive oil is important not only because of its several beneficial properties, but also because it allows the consumption of large quantities of vegetables in the form of salads and legumes in the form of cooked foods⁽¹⁾.

Over a period of 30 years, Ancel Keys and his collaborators in the famous Seven Countries study^(2,3) reported follow-up findings that were mostly focused on the role of diet in coronary heart disease. The dietary data were examined as subcohort averages, and the ecologic associations were interpreted

as indicating that saturated fats could largely account for the variation in total cholesterol and, inferentially, the incidence of coronary heart disease. The argument of several scientists from Mediterranean countries that the diet of their region is more than a low-saturated-fat diet and has implications

Mediterranean dietary pattern has 9 components that can be combined into a uni-dimensional scale. High olive oil consumption, high consumption of legumes, high consumption of unrefined cereals, high consumption of fruits, high consumption of vegetables, moderate-to-low consumption of dairy products, mostly as cheese and yogurt, moderate-to-high consumption of fish, low consumption of meat and meat products and moderate wine consumption are the components.

for diseases other than coronary heart disease had made little headway⁽⁴⁾.

The characteristics of the traditional Mediterranean diet include high consumption of olive oil, fruits, vegetables, legumes and unrefined cereals, moderate consumption of wine, fish and dairy products, and low consumption of red meat and saturated lipids. The associations of each of the above specific food groups with mortality have generally been shown to be much weaker than the effect on mortality conferred by the overall Mediterranean dietary pattern. Therefore, the harmonic way in which the individual foods are combined in the Mediterranean diet to form a variety of dishes is believed to be of crucial importance.

As indicated earlier, population data have suggested that the “traditional Mediterranean diet” is associated with lower incidence of coronary heart disease by lowering plasma cholesterol levels⁽⁵⁾. Over the years, however, and to a considerable extent by our group, the emphasis has shifted away from the low saturated lipid content of this diet towards its high content of olive oil and its overall composition. Moreover, the study of the Mediterranean diet expanded beyond its effects on coronary heart disease, to include effects on cancer occurrence, and total mortality.

From 1995 and on, we and others have operationalized the Mediterranean dietary pattern by developing a score that captures the principal aspects of this diet. The score is very simple and has 9 components that can be combined into a uni-dimensional scale. The components are the

following: high olive oil consumption, high consumption of legumes, high consumption of unrefined cereals, high consumption of fruits, high consumption of vegetables, moderate-to-low consumption of dairy products, mostly as cheese and yogurt, moderate-to-high consumption of fish, low consumption of meat and meat products, moderate wine consumption (mostly during meals).

The results of an original Greek study⁽⁶⁾ and then a meta-analysis⁽⁷⁾ of several subsequent studies evaluating the effects of adherence to the Mediterranean diet on the occurrence of chronic diseases and longevity, indicate that a higher degree of adherence to this diet is associated with a reduction in total mortality as well as cardiovascular and cancer mortality. We can infer that the combination of different types of Mediterranean foods with healthy characteristics is

necessary for the expression of their protective potential.

The traditional Mediterranean diet has now been documented to be a very healthy diet. The health attributes of this diet could be partly attributed to traditional foods, which this diet incorporates⁽⁸⁾.

References

- 1) Trichopoulou A, Lagiou P. Healthy traditional Mediterranean diet: An expression of culture, history, and lifestyle. *Nutr Rev* 1997;55:383–9.
- 2) Keys A, ed. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 1970;41(suppl 4):I1–I211
- 3) Menotti A, Keys A, Aravanis C, Blackburn H, Dontas A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kromhout D, Nedeljkovic S, Nissinen A, Pekkanen J, Punsar S, Seccareccia F, Toshima H. Seven Countries Study: First 20-year mortality data in 12 cohorts of six countries. *Ann Med* 1989; 21:175–9.
- 4) Helsing E, Trichopoulou A, ed. The Mediterranean diet and food culture—A symposium. *Eur J Clin Nutr* 1989; 43(suppl 2):1–92.
- 5) Keys AB. Seven countries: a multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge, Mass: Harvard University Press, 1980.
- 6) Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003; 348:2599–608.
- 7) Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ*. 2008 Sep 11;337:a1344. doi: 10.1136/bmj.a1344.
- 8) Dilis V, Vasilopoulou E, Trichopoulou A. The flavone, flavonol and flavan-3-ol content of the Greek traditional diet. *Food Chemistry*, 2007; 105: 812–821.



La dieta Mediterranea ci fa vivere più a lungo: i risultati di una meta-analisi

FRANCESCO SOFI

Agenzia della Nutrizione, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

Dipartimento di Area Critica Medico-Chirurgica, S.O.D. Malattie Aterotrombotiche, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze



Nel corso degli anni le numerose evidenze di fattori addizionali alla base della relazione esistente fra nutrizione e malattie croniche invalidanti hanno portato gli studiosi a ricercare il modello di alimentazione più idoneo al mantenimento di un buono stato di salute. È ben noto, infatti, che l'alimentazione è in grado di modificare sostanzialmente il profilo di rischio di un soggetto in prevenzione primaria e/o secondaria⁽¹⁾. Diversi modelli di dieta si sono imposti all'attenzione pubblica, ma quella che ha ottenuto più interesse è sicuramente la dieta Mediterranea. Il concetto di dieta Mediterranea risale agli anni '60, quando Ancel Keys coniò questo termine in seguito ai risultati dello Studio delle Sette Nazioni che dimostrarono che le popolazioni (Italia e Grecia) che si affacciavano nel bacino del Mediterraneo presentavano una ridotta incidenza di malattie cardiovascolari e tumorali in confronto con le altre popolazioni studiate⁽²⁾. Nel corso degli ultimi anni, l'interesse della ricerca in campo nutrizionale si è indirizzato, più che verso lo

studio dei singoli alimenti o gruppo di alimenti che fanno parte della dieta Mediterranea, verso lo studio in toto del profilo dietetico, e in questo, notevole interesse ha suscitato lo studio dell'aderenza alla dieta mediterranea in relazione alle malattie cardiovascolari (e neoplastiche), in termini di incidenza, di progressione della malattia e di mortalità⁽³⁾. È stato dimostrato, infatti, come una stretta aderenza al profilo dietetico Mediterranea sia correlato ad una minore incidenza di mortalità. Nel 2003 Trichopoulos e coll., allo scopo di trovare uno strumento utile a definire il grado di aderenza ad uno specifico profilo alimentare, hanno stabilito un punteggio di aderenza che prende in considerazione le principali variabili dietetiche, suddivisi in gruppi alimentari, tipiche delle caratteristiche alimentari della dieta Mediterranea⁽⁴⁾. Questo punteggio di aderenza prendeva in considerazione i gruppi alimentari tipicamente presenti nella dieta Mediterranea (pane, pasta, frutta, verdura, pesce, legumi, vino rosso in moderazione, olio di oliva),

dando un punteggio maggiore alle persone che consumavano questi alimenti in misura maggiore della media della popolazione. Un punteggio di 0 rappresentava quindi una bassa aderenza alla dieta tipicamente Mediterranea, dove un punteggio di 9 rappresentava una massima aderenza al profilo dietetico Mediterraneo. Da tale analisi è stato possibile documentare su una popolazione di oltre 20,000 soggetti seguiti per 44 mesi che il rischio di mortalità era inversamente correlato al grado di aderenza alla dieta Mediterranea valutato attraverso l'elaborazione di questo punteggio. È stato osservato che un incremento di 2 punti in tale punteggio era associato in modo significativo ad una riduzione del 25% della mortalità globale. In seguito a tale studio altri lavori hanno preso in considerazione l'aderenza alla dieta

Mediterranea calcolata con specifici punteggi e stato di salute.

Lo scopo del presente studio è stato quello di effettuare una revisione sistematica con meta-analisi degli studi prospettici che hanno valutato l'aderenza alla dieta Mediterranea attraverso un punteggio numerico e lo stato di salute⁽⁵⁾. La ricerca bibliografica effettuata nelle diverse banche dati elettroniche (PubMed, Embase, Cochrane) ha permesso di evidenziare oltre 60 studi di letteratura che avevano come obiettivo primario o secondario lo studio della dieta Mediterranea. Attraverso un processo di selezione incentrato ad evidenziare gli studi più robusti dal punto di vista epidemiologico, sono stati inseriti nell'analisi finale 12 studi di popolazione (6 su popolazioni Mediterranee, 5 su popolazioni Nord Americane, 1 su una popolazione Australiana) che globalmente avevano studiato circa 1 milione e mezzo di persone per un periodo di follow up che andava da 3 ai 18 anni.

Gli eventi clinici che sono stati presi in considerazione in questo studio sono stati mortalità totale per ogni causa, mortalità o incidenza per malattie cardiovascolari e tumorali, nonché incidenza di malattie neurodegenerative come il morbo di Alzheimer e la sindrome di Parkinson. Dall'analisi globale degli studi selezionati è stato possibile evidenziare che un aumento di 2 punti del punteggio di aderenza alla dieta

**Incrementare la qualità
della nostra dieta, ritornando
alle abitudini tipiche Mediterranee,
è in grado di aumentare
sensibilmente la durata
e la qualità della nostra vita!**

Mediterranea determinava una riduzione del 9% della mortalità totale, del 9% della mortalità e/o incidenza di malattie cardiovascolari, del 6% di incidenza e/o mortalità per malattie tumorali e del 13% di incidenza di morbo di Alzheimer e sindrome di Parkinson.

Tali risultati rimanevano statisticamente significativi anche dopo sottoanalisi per alcune caratteristiche comuni degli studi, per esempio sesso (uomini, donne) paese di origine dello studio (Europa, USA), durata del follow-up (< o > 8 anni) e qualità dello studio (bassa, alta).

Questa è la prima meta-analisi presente in letteratura che ha preso in considerazione la possibile associazione tra aderenza alla dieta Mediterranea calcolata attraverso uno specifico punteggio ed eventi clinici maggiori come mortalità e incidenza di patologie cronico-degenerative.

Numerosi studi negli ultimi decenni hanno analizzato il ruolo di specifici alimenti della dieta Mediterranea e parametri biochimici di rischio delle malattie cronico-degenerative,

o surrogati clinici delle stesse, ma nessuno fin ora aveva preso in considerazione attraverso la metodica meta-analitica la relazione tra un punteggio di aderenza alla dieta Mediterranea e l'insorgenza di malattia o il rischio di morte

I risultati di questo studio, presentano importanti implicazioni per la salute pubblica, in particolar modo nel ridurre il rischio di morte prematura nella popolazione generale e confermano le raccomandazioni delle correnti linee guida delle più importanti società scientifiche che incoraggiano il profilo dietetico di tipo Mediterraneo per la prevenzione delle principali malattie cronico-degenerative.

Incrementare la qualità della nostra dieta, ritornando alle abitudini tipiche Mediterranee pertanto, è in grado di aumentare sensibilmente la durata e la qualità della nostra vita!

Bibliografia

- 1) Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. *Nutr Rev* 2006; 64:S27-47.
- 2) Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol* 1986; 124:903-915.
- 3) Kourilaba G, Panagiotakos DB. Dietary quality indices and human health: a review. *Maturitas* 2009; 62:1-8
- 4) Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Tricopoulou D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003; 348:2599-2608
- 5) Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status. A meta-analysis. *BMJ* 2008; 337:a1344.

FIBRESSE®

La regolarità nasce da dentro



Lo stile di vita moderno e le attuali abitudini alimentari, rendono difficile assumere una quantità adeguata di fibra solubile, che rappresenta un valido aiuto per regolare l'attività intestinale in modo naturale.

Fibresse è la nuova linea ideata da Parmalat, che aiuta la regolarità intestinale. Parmalat Fibresse contiene **RegoPlus™**, una speciale combinazione di fibre naturali, vitamina E e Biotina che attiva e moltiplica i fermenti benefici già presenti nell'intestino.

L'intestino è pigro quando la flora batterica intestinale non è equilibrata e vitale.



Le fibre di RegoPlus™ attivano la tua flora batterica.



La tua flora batterica si moltiplica nell'intestino.



E ritrovi una regolarità che nasce da dentro.



Probiotici e sistema immunitario: l'esempio delle patologie allergiche

Gabriella Di Felice

Dipartimento di Malattie Infettive,
Parassitarie ed Immunomediate,
Istituto Superiore di Sanità, Roma

L'allergia può essere considerata una risposta immunitaria inappropriata verso molecole antigeniche generalmente innocue (allergeni), esercitata da individui geneticamente predisposti, e rappresenta la più comune forma di patologia immunomediata. Infatti, la sensibilizzazione allergica verso allergeni inalanti e alimentari colpisce dal 15 al 30% della popolazione dei Paesi ad elevato sviluppo economico, ed è associata allo sviluppo di differenti forme patologiche (rinite, asma, orticaria, sindromi gastrointestinali, anafilassi sistemica). Studi epidemiologici dimostrano un significativo aumento della prevalenza di patologie allergiche nei paesi industrializzati durante gli ultimi decenni. Questo aumento è stato messo in relazione con fattori ambientali associati allo stile di vita occidentale, caratterizzati da elevati standard socioeconomici e contatti sempre più ristretti con microbi e componenti microbiche durante l'infanzia, come evidenziato nella cosiddetta "Ipotesi dell'Igiene".

Gli allergeni sono in grado, dopo inalazione, ingestione o penetrazione attraverso la pelle, di raggiungere, attivare e differenziare cellule del sistema immunitario mediante la cattura ed il trasporto da parte di cellule presentanti l'antigene, che a loro volta presentano i peptidi allergenici alle cellule T CD4+ inducendo la loro differenziazione a cellule T helper di tipo Th2. Queste ultime, attraverso la secrezione del proprio pannello di citochine (in particolare IL-4, IL-13, IL-5) influenzano una serie di processi, quali la sintesi di anticorpi IgE antigene-specifici da parte dei linfociti B ed il reclutamento e la differenziazione di mastociti ed eosinofili, che sono alla base della fase effettrice della risposta allergica e dell'infiammazione organo-specifica ad essa associata. Gli individui non allergici rispondono agli allergeni con risposte immuni dominate da popolazioni linfocitarie prevalentemente di tipo Th1 o T regolatorio, caratterizzate dalla produzione di citochine diverse con attività antagonista verso la

risposta Th2 o anti-infiammatoria, rispettivamente. Poiché gli allergeni costituiscono una categoria di antigeni estranei innocui per la maggioranza della popolazione, lo sviluppo di patologie allergiche specifiche per questi antigeni può essere visto come la perdita di uno stato di tolleranza immunologica, associata ad un deficit di attività di cellule T regolatorie e del loro effetto inibitorio sulla proliferazione dei linfociti indotta dall'allergene, sulla produzione di citochine di tipo Th2 e sulle attività proinfiammatorie di cellule coinvolte nella fase effettrice della risposta allergica come mastociti, basofili ed eosinofili. L'immunoterapia specifica (SIT) costituisce tuttora l'unico intervento in grado di modificare stabilmente ed in modo specifico la reattività immunologica dell'individuo trattato verso gli allergeni responsabili. I meccanismi immunomodulatori associati al buon esito della SIT sono stati recentemente associati all'aumento dei livelli di citochine anti-infiammatorie (IL-10 e TGF- β) prodotti dalle cellule T regolatorie, che sono



efficaci nel sopprimere la produzione di anticorpi IgE e di aumentare quella di anticorpi protettivi come gli isotipi IgA e IgG4.

Le allergie alimentari rappresentano una delle manifestazioni cliniche della patologia allergica che coinvolge prevalentemente l'apparato gastrointestinale. Nonostante i valori di prevalenza siano inferiori a quelli registrati per le patologie allergiche respiratorie e possano essere considerati relativamente bassi soprattutto nella popolazione adulta (si stima che circa il 2% degli adulti ed il 4-8% di bambini siano affetti da allergie alimentari), è bene sottolineare la gravità delle reazioni allergiche alimentari sistemiche, che spesso hanno esito fatale e costituiscono la principale causa di anafilassi trattata come emergenza negli ospedali. Infatti, per alcuni individui particolarmente sensibili il consumo

di cibi che contengono anche modeste quantità di una proteina alla quale sono allergici può costituire pericolo di morte. In questi individui possono manifestarsi reazioni anafilattiche gravi sia locali che sistemiche come broncospasmo, soffocamento, nausea, vomito, ipotensione e shock, con esiti a volte fatali. Sebbene i meccanismi immunologici ed effettori delle reazioni allergiche alimentari non differiscano da quelli descritti in precedenza, un aspetto peculiare nella patogenesi delle allergie alimentari è quello concernente la fisiopatologia dell'apparato digerente. La principale barriera intestinale che impedisce agli antigeni di incontrare il sistema immune è l'epitelio intestinale in singolo strato, la cui superficie si estende per 400 m² grazie ai milioni di microvilli che forma nel piccolo intestino. Ciascuna cellula epiteliale mantiene una stretta associazione con le sue vicine, sigillando così la superficie dell'intestino. Nell'intestino superiore la maggior esposizione ad antigeni estranei proviene dall'alimentazione, mentre nell'ileo e nel colon è presente un ulteriore carico antigenico dovuto all'abbondante e complessa microflora batterica commensale. Malgrado ciò, la barriera epiteliale intestinale non impedisce completamente l'ingresso di antigeni dal lume intestinale ai tessuti sottostanti. Infatti, nonostante la sua complessa evoluzione e regolazione, circa il 2% degli antigeni alimentari ingeriti vengono adsorbiti e trasportati

attraverso il corpo in una forma immunologicamente intatta, anche attraverso l'intestino normale adulto. L'abilità della mucosa gastrointestinale di agire come una barriera tra l'ambiente esterno e quello interno strettamente regolato è essenziale per la salute umana, considerando la grande varietà e quantità di alimenti, batteri, virus e altro materiale estraneo al quale il tratto gastrointestinale e il tessuto linfoide ad esso associato sono esposti. L'attività del sistema immune a livello della mucosa gastrointestinale ha infatti un duplice ruolo: da un lato riconoscere come innocui e quindi ignorare gli antigeni alimentari e i batteri commensali (tolleranza), dall'altro difendere dagli antigeni patogeni pericolosi. Alterazioni anche di lieve entità che comportano un malfunzionamento della barriera mucosale intestinale possono essere la causa di diverse patologie tra le quali ad esempio le malattie infiammatorie intestinali, il diabete di tipo I e le allergie alimentari attraverso la rottura dello stato di tolleranza fisiologico. Al funzionamento di tale barriera contribuiscono a vari livelli diversi sistemi interconnessi, che comprendono le cellule epiteliali, la risposta immune innata e quella acquisita, la secrezione di muco e cloruri, e la microflora protettiva presente nel lume intestinale. La flora batterica del tratto gastrointestinale varia in senso longitudinale: la cavità orale contiene circa 200 differenti

specie, lo stomaco è praticamente sterile, ed il contenuto batterico aumenta distalmente nell'intestino fino a 10⁸ batteri per grammo di contenuto nell'ileo e 10¹² nel colon. Questi segmenti dell'intestino contengono organismi che appartengono a più di 30 generi, tra cui i più rappresentati sono membri del genere *Bacteroides*, gram-positivi anaerobi come *Peptostreptococcus* sp., *Eubacterium* sp., *Bifidobacterium* sp., *Lactobacillus* sp.. La microflora intestinale esercita importanti funzioni protettive, metaboliche e trofiche sia dirette che mediate dall'interazione mutua e benefica con le altre componenti della barriera mucosale intestinale, tra cui le diverse componenti del sistema immunitario mucosale. Vi sono chiare indicazioni che la colonizzazione del tratto gastrointestinale da parte della flora microbica nelle prime fasi della vita è cruciale per lo sviluppo e la composizione del sistema immunitario locale, condizionandone l'orientamento e l'omeostasi. Studi epidemiologici hanno messo in rapporto in popolazioni infantili la composizione della flora batterica intestinale, lo stile di vita (abitudini alimentari, condizioni igieniche, esposizione ad agenti patogeni, uso di antibiotici) e la presenza di patologie allergiche. I risultati indicano che i bambini allergici ospitano livelli più elevati di batteri aerobi e livelli minori di batteri anaerobi, in particolare lattobacilli e bifidobatteri. Queste associazioni, nel

loro complesso, hanno contribuito a sostenere il ruolo protettivo esercitato da batteri selezionati fra i componenti "positivi" della flora batterica nella prevenzione e nel trattamento delle patologie allergiche.

Il primo a suggerire che batteri appartenenti alla flora intestinale, come i lattobacilli, avessero un ruolo importante nella promozione della

Le proprietà immunomodulatorie dei batteri probiotici e la loro capacità di agire direttamente a livello del tratto gastrointestinale, insieme all'assenza di effetti indesiderati, li rendono dei potenziali candidati per il trattamento di patologie allergiche alimentari

salute, fu Elie Metchnikoff all'inizio del XX secolo. L'assunzione di questi batteri, capaci di fermentare i carboidrati ma dotati di bassa attività proteolitica, secondo Metchnikoff avrebbe sfavorito i batteri patogeni che degradano le proteine e rilasciano composti dannosi per l'ospite come ammine, indoli e composti dell'ammonio. La vera e propria definizione di "probiotici" fu introdotta da Stillwell e Lilly circa 60 anni dopo. Con questo nuovo termine,

essi descrissero qualsiasi organismo o sostanza capace di contribuire all'equilibrio microbico intestinale. Più recentemente i "probiotici" sono stati definiti come organismi vivi, che ingeriti ad una certa concentrazione esercitano effetti benefici oltre quello nutrizionale intrinseco di base. Tali effetti consistono nel mantenimento di una popolazione numericamente adeguata di microrganismi vivi nell'intestino, nel miglioramento dell'equilibrio microbico e nella capacità di immunomodulazione. La maggior parte dei probiotici appartengono ai generi *Lactobacillus*, *Streptococcus* e *Bifidobacterium*, ma anche alcuni ceppi non patogeni di *Escherichia coli* e altri microrganismi come lieviti del genere *Saccharomyces* possono essere definiti probiotici. Il razionale sull'utilizzo dei probiotici ai fini della prevenzione e del trattamento delle malattie allergiche poggia su alcune evidenze cliniche o sperimentali. In primo luogo, l'ipotesi "dell'igiene", già menzionata in precedenza per giustificare l'incremento della prevalenza delle patologie allergiche nei Paesi ad elevato sviluppo economico, si accorda bene con i risultati degli studi epidemiologici sopra riportati. In secondo luogo, l'utilizzo sperimentale dei probiotici ha messo in luce diversi possibili meccanismi di azione con cui essi potrebbero svolgere i loro effetti benefici. È stato dimostrato che diversi tipi di batteri probiotici sono in grado di indurre un riequilibrio

della polarizzazione delle cellule T in senso Th1 (con aumentata produzione di citochine Th1 come la IL-12 e l'IFN- γ) o nel senso di una risposta immune di tipo regolatorio caratterizzata dalla produzione di citochine anti-infiammatorie come la IL-10 e il TGF- β . È stato osservato che i probiotici influenzano positivamente i meccanismi di tolleranza, inviando segnali maturativi per le funzioni di barriera mucosale esercitate dall'epitelio intestinale, aumentando la produzione di anticorpi protettivi IgA e stimolando la produzione di sostanze deputate alla difesa come le mucine, e regolando la produzione di citochine a livello della mucosa intestinale. Infine componenti molecolari derivate dai probiotici potrebbero funzionare da agonisti di recettori dell'immunità innata, quali i TLR2, TLR4 e TLR9 ("Toll-like receptors"), svolgendo azione anti-infiammatoria. La necessità di approcci terapeutici efficaci sui meccanismi patogenetici e privi di effetti avversi è particolarmente sentita nel caso delle allergie alimentari, poiché i classici presidi terapeutici disponibili per le allergie inalanti non hanno in questo caso la stessa utilità. Infatti, la terapia farmacologica non risulta sempre efficace nel controllo dei sintomi, e la validità terapeutica della SIT appare controversa e tuttora oggetto di studi clinici con risultati contrastanti. Di conseguenza, l'unico approccio terapeutico valido attualmente

disponibile per il paziente allergico ad alimenti è l'eliminazione dalla dieta dell'allergene responsabile della sensibilizzazione, il che comporta l'educazione del paziente a leggere attentamente le etichette degli alimenti, ad evitare situazioni a rischio, a riconoscere precocemente i sintomi iniziali dell'anafilassi, e a intervenire subito con medicazioni d'urgenza, soprattutto nel caso di pazienti con esperienza pregressa di reazioni gravi, con significative conseguenze sulla qualità della vita. Data la difficoltà di gestire in pratica la strategia dell'eliminazione dell'allergene con buoni risultati, le proprietà immunomodulatorie dei batteri probiotici e la loro capacità di agire direttamente a livello del tratto gastrointestinale, insieme alla assenza di effetti indesiderati, li rendono dei potenziali candidati per indurre le modificazioni dell'assetto immunitario indirizzate al controllo delle risposte umorali, cellulari e infiammatorie responsabili delle manifestazioni allergiche verso alimenti. Ad oggi, l'applicazione dei probiotici negli studi clinici nell'ambito delle malattie allergiche è limitato all'utilizzo di una o poche specie di batteri probiotici e la maggior parte degli studi a scopo terapeutico sono stati focalizzati sulle manifestazioni precoci di malattie allergiche come le allergie alimentari e la dermatite atopica. Nei primi studi in cui è stata effettuata la somministrazione di lattobacilli a



bambini con dermatite atopica (i cui segni clinici generalmente costituiscono il primo passo per lo sviluppo di altre malattie allergiche come l'asma e la rinite) e allergia ai derivati del latte, è stato osservato un miglioramento dei sintomi o una completa e più rapida risoluzione della patologia nei gruppi trattati con i ceppi *Lactobacillus GG* e *Bifidobacterium lactis*. Anche le specie di *Lactobacillus rhamnosus* e *Lactobacillus reuteri* somministrate in combinazione si sono dimostrate efficaci nel migliorare il quadro clinico della dermatite atopica. Comunque, nonostante questi primi risultati incoraggianti, studi recenti su gruppi più ampi hanno mostrato effetti meno significativi o assenti da parte dei probiotici. Inoltre la mancanza di effetti terapeutici da parte di questi prodotti in individui adulti o anziani con rinite o asma suggerisce che il potenziale

terapeutico di questi prodotti sia limitato ad una fase precoce delle patologie allergiche, quale quella del periodo infantile. In conclusione, poiché gli studi clinici su differenti popolazioni di soggetti allergici hanno fornito risultati tuttora controversi sull'efficacia di trattamenti preventivi o terapeutici con batteri probiotici, le attuali conoscenze appaiono ancora insufficienti a raccomandare i probiotici come un trattamento validato per la patologia allergica. Di qui l'esigenza di studi di controllo su gruppi più ampi di soggetti per la valutazione degli effetti terapeutici di ceppi di batteri probiotici, singolarmente o in associazioni bilanciate, nelle patologie allergiche, nonché di studi sperimentali utilizzando sistemi in vitro e modelli animali in vivo per investigare i meccanismi immunomodulatori coinvolti.

Un modello animale per lo studio dei meccanismi alla base delle allergie alimentari e della loro modulazione a scopo preventivo o terapeutico dovrebbe soddisfare numerosi importanti criteri, quali:

- 1) la sensibilizzazione ed il ristimolo con l'allergene alimentare dovrebbero essere per via orale, poiché le barriere naturali (denaturazione acida e digestione enzimatica nel tratto gastrointestinale, barriera epiteliale/mucosale) che prevengono, riducono o comunque influenzano l'allergenicità delle

proteine dovrebbero essere tenute in considerazione;

- 2) l'animale dovrebbe produrre quantità significative di IgE e/o altre (sotto)classi anticorpali Th2-specifiche;
- 3) l'animale dovrebbe tollerare la maggioranza delle proteine alimentari;
- 4) il ristimolo in vivo dovrebbe indurre reazioni che riflettano quelle osservate nell'uomo nei rispettivi organi bersaglio;
- 5) le risposte anticorpali dovrebbero essere dirette alle stesse proteine ed epitopi allergenici riconosciute dagli anticorpi umani; ed infine
- 6) il modello dovrebbe essere semplice da sviluppare e riproducibile nel tempo ed in differenti laboratori.

È estremamente difficile che tutti questi criteri siano soddisfatti contemporaneamente in unico modello, ma gli studi presenti in letteratura sono stati in grado di fornire comunque risultati validi e interessanti.

In questo contesto, il nostro gruppo si è prefisso l'obiettivo di valutare gli effetti terapeutici di una miscela di differenti specie di batteri probiotici vivi in un modello murino di allergia alimentare. Grazie alle esperienze già acquisite, è stata scelta come agente sensibilizzante la tropomiosina del gambero *Metapenaeus ensis*, l'allergene maggiore di questa specie, dotato di ampia cross-reattività all'interno del subphylum dei Crostacei utilizzati a scopo alimentare, che costituiscono

a loro volta la principale fonte di sensibilizzazione allergica alimentare nella popolazione adulta. Il primo passo è stato quello di ottimizzare il modello murino selezionando il ceppo adatto e la dose di allergene opportuna per ottenere la sensibilizzazione orale tramite somministrazione intragastrica dell'antigene, la quale mima la via naturale di assunzione degli allergeni alimentari nell'uomo. Stabilito il ceppo murino, la dose ottimale di allergene, ed il protocollo di immunizzazione, è stata effettuata la caratterizzazione delle risposte immunologiche indotte in vivo, mediante la valutazione della risposta anticorpale e cellulare allergene-specifica a livello sistemico e dell'espressione locale dei geni per le citochine nel tessuto prelevato da diversi segmenti intestinali. L'induzione di anafilassi mediante ristimolo per via orale con lo stesso allergene è stata valutata predisponendo opportuni parametri di valutazione oggettiva per la registrazione delle reazioni provocate a livello sistemico e locale ("score" sintomatico e analisi quantitativa del rilascio di istamina nelle feci). Il verificarsi di sintomi di anafilassi sistemica dopo il ristimolo allergenico per via orale è la conseguenza della risposta anafilattica indotta a livello intestinale, che a sua volta aumenta la permeabilità intestinale permettendo il rapido passaggio dell'allergene nella circolazione sistemica e quindi la degranolazione di mastociti in

differenti distretti, nonché il passaggio di istamina dalla parete intestinale al contenuto del lume intestinale e al circolo sistemico. Ottenuto quindi un modello di allergia alimentare dotato delle necessarie caratteristiche (sensibilizzazione orale, risposta anticorpale e anafilassi allergene-specifiche) che lo rendono comparabile con la patologia umana, è stato possibile applicare il protocollo di immunomodulazione terapeutica in vivo con la miscela di batteri probiotici vivi per valutarne gli effetti nei topi sensibilizzati ed approfondire i meccanismi immunologici cellulari e molecolari responsabili di tali effetti. La miscela di batteri probiotici utilizzata è costituita da 8 differenti specie di batteri probiotici Gram-positivi appartenenti ai generi *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Streptococcus*, ad elevata concentrazione totale (10¹¹ batteri vivi/grammo di miscela liofila), ricostituita in forma solubile a dosaggi opportuni di batteri. Il trattamento è stato somministrato giornalmente per via orale per un periodo di trenta giorni al fine di garantire una colonizzazione opportuna del tratto gastrointestinale, somministrando in parallelo a gruppi di topi di controllo il solo veicolo. Al termine del trattamento è stato ripetuto il ristimolo per via orale con l'allergene e sono stati valutati gli stessi parametri descritti in precedenza nei gruppi di topi trattati e di controllo. I dati ottenuti, ancora in forma preliminare, hanno consentito di

ottenere valide informazioni sia sui meccanismi di induzione della risposta allergica e di anafilassi sistemica ed organo-specifica ad allergeni alimentari in vivo, sia sulla capacità di batteri probiotici assunti per via orale di modulare tali risposte in senso terapeutico. In particolare, il trattamento con la miscela batterica, oltre a diminuire significativamente la sintomatologia degli animali allergici riesposti all'allergene, è in grado di indurre una significativa riduzione del rilascio locale di istamina, mediatore responsabile delle reazioni anafilattiche osservate nei topi.

Questi risultati supportano l'impiego di batteri probiotici vivi somministrati sottoforma di miscele costituite da più specie come approccio innovativo di terapia delle allergie alimentari. Un limite degli studi in cui si utilizzano miscele di diverse specie batteriche è la difficoltà nel poter discriminare il ceppo o i ceppi batterici che più contribuiscono agli effetti sul sistema immunitario. Gli effetti immunomodulatori che le singole specie batteriche sono in grado di esercitare sono stati descritti in sistemi di studio sia in vivo che in vitro e sembrano essere ceppo-specifici, in dipendenza delle diverse capacità di ciascuna specie di interagire con certi tipi cellulari dei compartimenti innato e adattivo del sistema immunitario e con gli enterociti. In particolare, il profilo di citochine prodotto in risposta ad un microrganismo probiotico sembra

essere un fattore determinante nel risultato prodotto sul sistema immune. A tale proposito è stato dimostrato che i lattobacilli sono in grado di indurre produzione di IFN- γ e di IL-12 nei monociti/macrofagi. La IL-12 prodotta andrebbe quindi a inibire la produzione di citochine tipicamente Th2 come la IL-4 e la IL-5 (che rivestono un ruolo fondamentale nelle risposte allergiche) e a sostenere il rilascio dell'IFN- γ da parte delle cellule Th1. Per quanto riguarda le molecole implicate nella risposta ai batteri probiotici o ai loro prodotti, i migliori candidati sembrano essere i "Toll like receptors" TLR2, TLR4 e TLR9. Inoltre, poiché è noto che le diverse specie batteriche possono avere effetti sia sinergici che antagonisti sulle funzioni del sistema immunitario, resta da definire con ulteriori studi l'influenza della associazione di più specie sul potenziale terapeutico verso le allergie alimentari, come già osservato da studi su altre patologie a carico del sistema gastrointestinale.

In conclusione, il modello da noi sviluppato costituisce uno strumento utile per la valutazione degli effetti immunomodulatori in vivo dell'assunzione di associazioni di più specie di probiotici, e un presupposto concreto per lo studio preclinico sull'impiego di tali prodotti nella terapia delle allergie alimentari IgE-mediate.

ZYmil[®]

Alta Digeribilità

Un mondo di Alta Digeribilità

Il fenomeno dell'intolleranza al lattosio riguarda ampie fasce della popolazione. Secondo studi recenti, in Italia il deficit di lattasi è presente nel 40% circa della popolazione; si tratta di un fenomeno diffuso anche a livello mondiale. La mappa mondiale delle aree con maggior frequenza del deficit di lattasi di tipo adulto, coincide con le aree a minor consumo di latte.



Zymil è la linea di prodotti, comprendente latte e yogurt, dove il latte viene trattato con l'enzima lattasi per scindere il lattosio in zuccheri completamente assimilabili (glucosio, galattosio). Con **solo lo 0,5%** di lattosio e mantenendo inalterate tutte le componenti nutrizionali del latte e dello yogurt, Zymil è una gamma altamente digeribile ed adatta a tutta la famiglia.

Tutti possono provare il piacere di bere un bicchiere di latte o di gustare un delizioso yogurt senza sentirsi appesantiti.



Antiossidanti e metaboliti secondari da piante eduli. Verso la definizione di uno specifico ruolo biochimico e nutrizionale

GIOVANNI APPENDINO

Facoltà di Farmacia, DISCAFF,
Università del Piemonte Orientale, Novara
Indena S.p.A.

Oltre ai macronutrienti essenziali (proteine, grassi e carboidrati) ed ai micronutrienti essenziali (vitamine, sali minerali), le piante eduli contengono una moltitudine eterogenea di metaboliti secondari a basso peso molecolare, in gran parte ancora non caratterizzati e studiabili soltanto in un contesto “omico”. Ad esempio, è stato calcolato che una tazza di caffè può contenere fino a 10.000 composti di questo tipo, mentre una singola foglia di iperico, una nota pianta medicinale ampiamente usata anche in liquoreria, contiene più di 2500 metaboliti secondari⁽¹⁾. Questi composti sono definibili in un contesto nutrizionale come “micronutrienti non essenziali”, dal momento che non sono note sindromi da loro carenza specifica, ma sono meglio noti con una galassia di termini (nutraceutici, fitonutrienti, phytochemicals, composti erbali) di

scarso impatto e significato scientifico, ma largamente utilizzati soprattutto nella comunicazione al consumatore. Parte di questa incertezza semantica è indubbiamente legata al fatto che il termine metaboliti secondari è un tecnicismo chimico, in cui l’accezione secondario ha valenza enumerativa e non funzionale, analogamente, ad esempio, al significato che questo aggettivo assume applicato alla struttura delle proteine, dove si parla di struttura secondaria in modo non diminutivo rispetto a quella primaria.

Il ridotto apporto di fitonutrienti è stato collegato all’aumento dell’insorgenza di malattie cronico-degenerative

Mentre vitamine e sali minerali possono essere facilmente quantificati nelle piante eduli, questo non è generalmente possibile per i metaboliti secondari, o, per lo meno, lo è con un’incertezza molto più grande, anche in un contesto non omico e focalizzato su un numero limitato di costituenti. Per l’organismo produttore, i metaboliti secondari hanno infatti un ruolo ecologico più che fisiologico, permettendo alla pianta di percepire ed adattarsi a modifiche ambientali. La loro sintesi è regolata da stimoli esogeni quali stress idrico, termico e biologico (infezioni microbiche, predazione da erbivori) e compartimentalizzata in relazione ad esigenze specifiche, con diversità importanti fra organi diversi e, a parità di organo, fra localizzazioni diverse ed in relazione allo stadio di sviluppo⁽²⁾. Ad esempio, la capsaicina, il principio

pungente del peperoncino, è prodotta unicamente nella placenta del frutto, dato il suo ruolo nella disseminazione di questa specie. La capsaicina compare quindi nella pianta solo durante la sua maturazione, e manifesta un gradiente di concentrazione importante a seconda della localizzazione del frutto sull'asse della pianta⁽³⁾. In generale, risulta quindi difficile definire dei contenuti medi di uno specifico metabolita secondario, mentre la plasticità genomica tipica delle piante è responsabile dell'esistenza di varietà chimiche che possono differire in modo drammatico nel loro profilo metabolico. Come risultato, la concentrazione dei fitonutrienti varia sovente all'interno di una stessa specie ed uno stesso organo di 1-2 ordini di grandezza, e varietà diverse di una stessa specie possono avere un profilo di metaboliti secondari completamente diverso, come dimostrato in modo visivo dalla diversità di colore delle varietà di frutta (uva bianca, rossa, rosé ecc.). I metaboliti secondari sono inoltre sovente caratterizzati da instabilità alla conservazione ed alla manipolazione culinaria, che può portare a perdite massive, soprattutto nel caso dei composti polifenolici e nel caso di cottura ad alta temperatura. Uno dei casi più studiati, almeno nel contesto della chemioprevenzione oncologica, è probabilmente quello della concentrazione di catechine in una tazza di the verde, con valori che oscillano dai 9 ad 550 mg a seconda



della varietà botanica utilizzata e della metodologia di preparazione (temperatura e tempo di infusione)⁽⁴⁾. In netto contrasto con i macronutrienti essenziali, che hanno un ruolo strutturale, il carattere plastico del metaboloma vegetale rende quindi impossibile calcolare dei valori precisi di assunzione per i metaboliti secondari.

Nonostante queste limitazioni, c'è consenso sul fatto che la dieta moderna sia sostanzialmente depleta, sia in termini qualitativi che quantitativi, di metaboliti secondari rispetto a quella delle generazioni passate. Questo impoverimento farmacologico è riconducibile a tre fattori:

1) la perdita di diversità alimentare: la maggior parte dell'apporto calorico della dieta moderna deriva da sole quattro specie vegetali (riso, grano, soia e mais), nonostante oltre 3000

piante siano classificate come eduli ed oltre 150 siano state coltivate in modo sistematico a scopo alimentare.

2) la selezione agricola: la moderna selezione varietale ha privilegiato fattori quali dimensione, succulenza e resa, senza alcuna considerazione per i metaboliti secondari, che, a ragione del loro sapore sovente tannico e/o amaro, sono anzi sovente stati sistematicamente diminuiti per aumentare la palabilità di una specie. Nel caso della frutta è, ad esempio, facile constatare come le moderne varietà siano sovente più dolci e grandi, ma meno gustose, di quelle "antiche". Dato che i metaboliti secondari, al di là delle loro proprietà sensoriali e salutistiche nell'uomo, rappresentano anche un'importante forma di difesa per le piante, questo

ha portato alla loro sostituzione con i pesticidi.

- 3) Il ridotto apporto calorico (e quindi alimentare) conseguente alla sedentarietà della vita moderna. È stato calcolato che nel corso degli ultimi 100 anni l'apporto calorico medio si sia quasi dimezzato, passando dalle 3000 Kcal/die del 1900 alle sole 1800 Kcal/die del 2000. Facendo meno moto si mangia necessariamente di meno, assumendo quindi meno fitonutrienti, con una sostanziale disconnessione fra raccomandazioni alimentari (ad esempio 5 porzioni al giorno di frutta e verdura) e la necessità di ridurre l'apporto calorico per la sedentarietà della vita moderna.

Il ridotto apporto di fitonutrienti è stato collegato all'aumento dell'insorgenza di malattie cronico-degenerative, quali, in primis, il cancro. Questo effetto è esemplificato in modo drammatico dall'aumento di incidenza di alcune neoplasie (prostata, seno) che caratterizza il passaggio da una dieta ricca di vegetali alla "dieta occidentale". I meccanismi molecolari alla base di queste osservazioni epidemiologiche non sono conosciuti. Anche se molti composti dietetici mostrano una blanda citotossicità, il loro profilo è infatti molto diverso da quello degli agenti chemioterapici di uso corrente. Un'ipotesi interessante è quella che considera l'assunzione

dietetica di micronutrienti vegetali come una sorta di chemioterapia metronomica, caratterizzata dalla presenza costante di basse dosi di composti a blanda azione, ma tuttavia ancora in grado di esplicare azione antiproliferativa ed anti-angiogenica. Agendo sia a livello di proliferazione cellulare che di angiogenesi, questi composti sarebbero quindi in grado di inibire la trasformazione della moltitudine di microtumori sviluppati in modo quasi "fisiologico" da ognuno di noi in tumori conclamati.

Nel suo intervento durante Le Giornate Nazionali di Nutrizione Pratica, il prof. Appendino discute le basi funzionali per la definizione di un ruolo salutistico dei metaboliti secondari di rilevanza edule, esaminando anche il razionale per estendere la loro assunzione a formulazioni alimentari

(alimenti funzionali) e ad integratori alimentari.

Bibliografia

- 1) Murch SJ. Metabolomics for discovery of novel medicinal compounds. *Planta Medica*. 2009;75:404-405.
- 2) Appendino G, Tagliatalata-Scafati O. Drug-like Compounds from Food Plants and Spices, in *Dietary Supplements of Plant Origin* (Maffei, M. Ed.) Taylor & Francis, London, 2003;43-74.
- 3) Appendino G. Capsaicin and Capsaicinoids. in *Modern Alkaloids: Structure, Isolation, Synthesis and Biology* (E. Fattorusso and O. Tagliatalata-Scafati, Eds), Wiley, Weinheim, 2007;75-112.
- 4) Khokhar S, Magnusdottir SG. Total phenols, catechin and caffeine contents of teas commonly consumed in the United Kingdom. *J. Agric. Food Chem.* 2002;50:565-570.



Lipton



COME NASCE IL TÈ VERDE

Tutti i tipi di tè provengono dalle foglie di un'unica pianta: la *Camellia sinensis*, arbusto di origini orientali dai piccoli fiori color bianco crema. In base al tè che si vuole ottenere, le foglie sono sottoposte a differenti lavorazioni. Nel caso del tè verde, vengono essiccate per bloccarne la fermentazione dopo la raccolta, conservando il colore originale e la maggior parte dei composti antiossidanti.

SCEGLIERE IL TÈ VERDE

Il tè verde si diversifica dal tè nero, più diffuso in Occidente, per molti aspetti: il colore giallo tenue, il sapore leggero e naturale e il tempo di infusione, che deve essere di soli 2 minuti per conservare il contenuto di antiossidanti.

Il consumo di tè verde è in crescita rapida e costante anche in Italia, e il suo successo non è casuale: lo stile di vita dei paesi europei e nordamericani, i ritmi frenetici e le abitudini alimentari squilibrate, insieme all'inquinamento ambientale, accrescono l'esigenza di rigenerarsi e la ricerca del benessere.



LIPTON TÈ VERDE GREEN: PROPRIETÀ IDRATANTI E ANTIOSSIDANTI

Il tè verde è una particolare varietà di tè conosciuta e apprezzata da secoli per le sue proprietà rigeneranti. In Cina, durante il Celeste Impero, era chiamato la "bevanda della felicità" per il benessere che dona a chi la sorseggia, e oggi anche in Occidente sempre più persone ne apprezzano le proprietà idratanti e purificanti.

POTERE IDRATANTE

Il tè è una preziosa fonte di acqua, priva di calorie. Una recente proposta di "linee guida sul consumo di bevande" pubblicata sull'*American Journal of Clinical Nutrition** individua il tè senza zuccheri aggiunti come l'alternativa ideale all'acqua per mantenere un corretto stato di idratazione. Bere regolarmente 1-2 tazze di tè verde (pari a 200-400 ml) contribuisce a raggiungere il quantitativo raccomandato di 1,5-2 litri di acqua al giorno.

AZIONE ANTIOSSIDANTE

Le catechine sono una famiglia di polifenoli dalle note proprietà antiossidanti. Queste preziose molecole sono presenti nel tè verde in grandi quantità: una tazza da 200 ml ne contiene circa 100 mg, mentre il tè nero non supera i 30 mg di catechine per tazza.

Bere tè verde aiuta l'organismo a contrastare lo stress ossidativo.

* Popkin BM, Armstrong LE, Bray GM, Caballero B, Frei B, Willet WC. A New Proposed Guidance System for Beverage Consumption in tea United States. *Am J Clin Nutr*, 2006;83:529-42.



Lipton Tè Verde Green è una miscela che include preziosi tè verdi indonesiani dell'isola di Java. Ha un sapore leggero e delicato e, grazie al contenuto di foglie in pezzi più grandi, regala il piacere di un'infusione intensa. Il suo confezionamento è studiato per mantenere intatte le caratteristiche del tè. La nuova pratica bustina sigillata, infatti, ne preserva l'aroma e le proprietà naturali e consente di avere il tè verde sempre a portata di mano.

Inoltre Lipton Tè Verde Green oggi è disponibile anche nel formato da 50 bustine, ideale per chi sceglie il tè verde come abitudine quotidiana.



VUOI PURIFICARTI DOPO 12 ORE DI UFFICIO?



Hai bisogno di un momento di purificazione?

In ogni tazza di tè verde Lipton i principi rigeneranti degli antiossidanti, naturalmente presenti nelle foglie di tè verde, s'infondono nell'acqua, la cui azione depurativa aiuta l'organismo ad eliminare le tossine. Con il suo gusto leggero e avvolgente, il tè verde Lipton ti offre una tazza di piacere 100% naturale, come parte di una dieta bilanciata e di uno stile di vita sano.



Bere una tazza abbondante di tè verde Lipton (300 ml) con regolarità ti aiuta a sfruttare al meglio i benefici degli antiossidanti e contribuisce a fornire all'organismo il quantitativo raccomandato di 1,5 - 2 litri di acqua al giorno.



Riso: un primo piatto ricco di antiossidanti?

NICOLETTA PELLEGRINI

TERESA MAZZEO

Dipartimento di Sanità Pubblica,
sezione di Igiene, Università di Parma



Studi epidemiologici sembrano suggerire che il consumo di cereali integrali sia legato a una riduzione del rischio di patologie croniche degenerative tra cui il diabete di tipo II, le malattie coronariche e varie forme tumorali⁽¹⁻³⁾. Questo effetto protettivo è parzialmente attribuito al loro contenuto in sostanze ad azione antiossidante, dette fitocomposti⁽⁴⁾. I cereali integrali sono infatti una buona fonte di composti antiossidanti solubili, tra cui acidi fenolici e flavonoidi, e di antiossidanti liposolubili, tra cui tocoli, carotenoidi e acidi grassi esterificati con acidi ferulici⁽⁵⁾. Questi composti sono variamente distribuiti nella cariosside dei cereali, ma maggiormente presenti nelle parti allontanate durante i processi tecnologici a cui di solito sottoponiamo i cereali integrali prima del consumo.

Il riso è tra i cereali maggiormente consumati dalla popolazione mondiale. Tra le varietà di riso, quelle maggiormente coltivate e utilizzate

sono quelle a cariosside di colore bianco il cui contenuto in sostanze antiossidanti è mediamente più basso di quello presente in altri cereali quali la segale, il frumento, l'avena⁽⁶⁾. Tuttavia, diverse varietà di riso presentano una cariosside colorata rosso mattone o nero-violacea, dovuta alla presenza di composti antiossidanti con potenziali effetti protettivi⁽⁷⁾.

Diverse varietà di riso presentano una cariosside colorata rosso mattone o nero-violacea, dovuta alla presenza di composti antiossidanti con potenziali effetti protettivi

Considerata però la localizzazione di queste sostanze ad azione protettiva nella cariosside del riso, è importante stabilire l'effetto su questi composti di:

- 1) la lavorazione a cui sottoponiamo il riso prima della commercializzazione;
- 2) la successiva cottura domestica per capire se effettivamente il riso possa essere considerato un piatto ricco di antiossidanti.

Bibliografia

- 1) Liu S, Stampfer MJ, Hu FB, Giovannucci E, Rimm E, Manson JE, Hennekens CH, Willett WC. Whole-grain consumption and risk of coronary heart disease: results from the Nurses' Health Study. *J Am Coll Nutr.* 1999; 70: 412-419.
- 2) Murtaugh MA, Jacobs Jr DR, Jacob B, Steffen LM, Marquart L. Epidemiological support for the protection of whole grains against diabetes. *P Nutr Soc.* 2003; 62: 143-149.
- 3) Slavin JL. Why whole grains are protective: biological mechanisms. *P Nutr Soc.* 2003; 62: 129-134.
- 4) Truswell AS. Cereal grains and coronary heart disease. *Eur J Clin Nutr.* 2002; 56: 1-14.
- 5) Serpen A, Gökmen V, Pellegrini N, Fogliano V. Direct measurement of the total antioxidant capacity of cereal products. *J Cereal Sci.* 2008; 48: 816-820.
- 6) Adom KK, Liu RH. Antioxidant activity of grains. *J Agr Food Chem.* 2002; 50: 6182-6187.
- 7) Finocchiaro F, Ferrari B, Gianinetti A, Dall'Asta C, Galaverna G, Scazzina F, Pellegrini N. Characterization of antioxidant compounds of red and white rice and changes in total antioxidant capacity during processing. *Mol Nutr Food Res.* 2007; 51: 1006-1019.

Valutazione nutrizionale dei pazienti ospedalizzati

LUCIO LUCCHIN

Servizio di Dietetica e Nutrizione Clinica
Azienda Sanitaria dell'Alto Adige
Comprensorio di Bolzano

L'attuale momento storico è caratterizzato, tra l'altro, da un acceso dibattito sul contenimento e razionalizzazione della spesa sanitaria. Ciò che risulta incomprensibile è la generalizzata sottovalutazione di ambiti d'intervento capaci di soddisfare contemporaneamente esigenze di ordine economico e di qualità totale delle prestazioni sanitarie (sommatoria della componente professionale con quella gestionale, percepita e sociale). Le strategie tese a contrastare la malnutrizione ospedaliera rappresentano, di fatto, il principale di questi ambiti.

È del 1974 il primo segnale "forte" lanciato in Europa in questa direzione. Su Nutrition Today appare un editoriale dal titolo: "Iatrogenic malnutrition, the skeleton in the hospital closet"⁽¹⁾. Il dibattito innescato si è caratterizzato più per una certa difesa corporativistica dell'operato dei sanitari, che per una disamina critica della problematica. In Italia, di malnutrizione iatrogena

o meno, non si sente più parlare fino agli anni '80, quando vengono pubblicati alcuni studi di prevalenza della malnutrizione calorico-proteica relativi alla patologia renale ed epatica (Guarnieri GF et al, 1984-1989)

⁽²⁻³⁾. Nel 1994 appaiono i primi dati nazionali di ordine generale ottenuti con una ricerca multicentrica che ha coinvolto 10 Unità Operative Nazionali di Dietetica e Nutrizione Clinica (Comi D et al, 1994, studio HOMIS: Hospital Malnutrition Italian Study)⁽⁴⁾. All'atto dell'ingresso in ospedale i malnutriti per difetto rappresentavano il 19,1% e quelli per eccesso il 24,8%. La durata media del ricovero era di 22,97 ± 21,19 gg e coloro che avevano una degenza ≥ 15gg peggioravano il loro stato di nutrizione nel 63,1% dei casi. Trascorrono altri 9 anni nella pressoché totale indifferenza, elemento questo che sembra caratterizzare intrinsecamente la malnutrizione ospedaliera. Nel 2003 viene contemporaneamente:

1) pubblicata una risoluzione ed un documento del Comitato dei

Ministri della Salute del Consiglio d'Europa (Resolution Res AP n°3 -12 november 2003 on food and nutrition care in hospitals.860th Meeting of the Minister's Deputies. Food and nutritional care in hospitals:how to prevent undernutrition. Report and recommendations of the Committee of Experts on Nutrition, Food Safety and Consumer Protection.November 2002.)⁽⁵⁾

2) e definito il protocollo dello studio PIMAI (Project:Iatrogenic MALnutrition in Italy).

Relativamente al primo documento, da sottolineare il fatto che, sottoscritto anche dal ministro italiano, sarebbe dovuto risultare vincolante per le strategie sanitarie nazionali. Di fatto, sembra essere stato "congelato". Lo studio PIMAI, avendo come oggetto la malnutrizione iatrogena, necessitava preliminarmente del rilevamento della prevalenza della malnutrizione ospedaliera sul territorio nazionale.

Pur a fronte di una grande messe di dati disponibili a livello europeo sulla malnutrizione calorico-proteica, per una loro corretta interpretazione debbono essere tenute in considerazione alcune criticità:

- 1) le differenti modalità di rilevamento dello stato di nutrizione. Oggi si dispone di non meno di 70 test per sospettare o diagnosticare la malnutrizione calorico-proteica nelle diverse fasce d'età e in differenti patologie (tra i più usati: *Maastricht Index-MI*, *Mini Nutritional Assessment-MNA*, *Nutrition Index-NI*, *Nutrition Risk Index-NRI*, *Prognostic Nutritional Index-PNI*, *Subjective Global Assessment-SGA*, *The Malnutrition Universal Screening Tool –MUST*, *Nutritional Risk Screening Tool 2002-NRS-2002*, *Pideaux Nutritional Risk assessment-PNRA*, *Innsbruck Nutrition Score-INS*, ecc)⁽⁶⁾. Sensibilità e specificità possono differenziare al punto da poter giustificare variazioni percentuali di prevalenza fino al 120%;
- 2) la differente numerosità campionaria dei vari studi in cui raramente è possibile effettuare l'inferenza su specifiche coorti;
- 3) la differente tipologia clinica dei pazienti reclutati;
- 4) l'insufficiente rappresentatività statistica sul territorio nazionale. Quest'ultimo aspetto risulta fondamentale se si vogliono

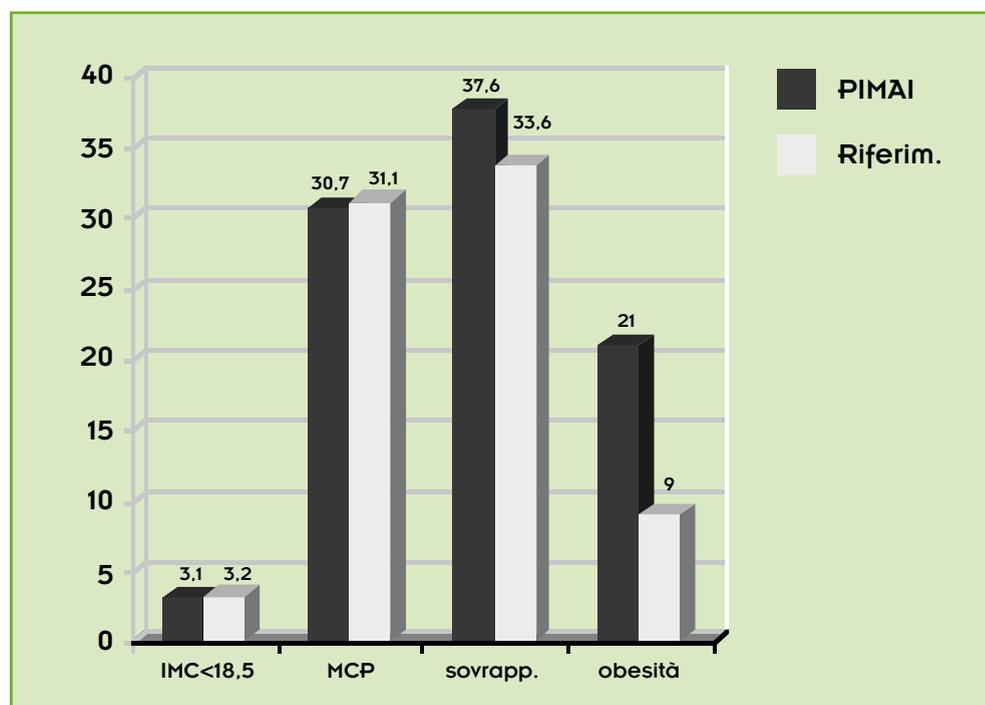


Fig 1. Dati di prevalenza % dello studio PIMAI raffrontati con parametri di riferimento di letteratura 2000-6⁽¹⁰⁾ e ISTAT 2003.

pianificare interventi di politica sanitaria su ampia scala. Dei lavori di prevalenza pubblicati negli ultimi anni solo due presentano una certa distribuzione sul territorio nazionale con il coinvolgimento di più di 10 centri⁽⁷⁻⁸⁾.

Per soddisfare un tale requisito, oltre a una corretta estrazione campionaria, è necessario il coinvolgimento di un n° elevato di professionisti. Desidero pertanto presentare a questo punto del lavoro l'elenco di tutti coloro che hanno attivamente collaborato allo studio e che, a tutti gli effetti, sono contitolari dei risultati ottenuti (tab

1). L'entusiasmo dimostrato dovrebbe essere anche di sollecitazione per le Società Scientifiche del settore nutrizione nel promuovere indagini multicentriche in grado di soddisfare sia la necessità di creazione di una rete specialistica, che di fornire dati rappresentativi alle istituzioni al fine della definizione delle priorità sanitarie, sempre decantate, ma raramente oggettivate, nonché del miglioramento continuo delle prestazioni sanitarie in un'ottica di reale qualità.

Lo studio PIMAI, che ha coinvolto 1596 ricoverati, può essere considerato

rappresentativo della realtà nazionale. Quali sono i principali dati ottenuti? La fig 1 li sintetizza e paragona a dati di riferimento ufficiali rappresentati per la malnutrizione calorico-proteica (MCP) dalla media delle prevalenze degli studi europei del periodo 2000-6⁽¹⁰⁾ e per gli altri parametri dall'indagine multiscopo sulle famiglie italiane ISTAT 2003 (Tab. 1).

Le riflessioni che scaturiscono dalla disamina degli istogrammi sono:

- il 51,7 % dei pazienti all'atto del ricovero necessiterebbe di un intervento nutrizionale. Ma è coscienza comune di quanto poco diffuse siano le strutture specialistiche e di quanta indifferenza-diffidenza circonda ancora la disciplina della nutrizione clinica;
- la % di coloro che presentano un $IMC \leq 18,5$ è pressoché sovrapponibile a quella della popolazione non ospedalizzata. Ciò indica che la condizione di sottopeso correla fortemente con il ricovero;
- la prevalenza di malnutrizione calorico-proteica (MCP) è allineata a quella delle maggiori rilevazioni europee e non è comunque trascurabile. Rispetto allo studio HOMIS, in 10 anni si sarebbe assistito ad un peggioramento della MCP del 60,7% (19,1 vs 30,7);
- la condizione di sovrappeso ed ancor più di obesità (malnutrizione per

eccesso), sembrano associarsi ad una maggiore necessità di ricovero. Tale dato è in contrasto con i dati dei DRGs che non prendono in considerazione la malnutrizione per difetto o per eccesso come prima diagnosi e che comunque sono poco tenuti presenti dal personale medico al momento della diagnosi di dimissione. Anche per il sovrappeso, considerando lo studio HOMIS, in 10 anni si è assistito ad un incremento del 136,7% (24,8 vs 58,7). Ad enfatizzare ulteriormente questa condizione come fattore di rischio di ricovero, la disamina delle % di prevalenza nelle varie macroaree nazionali confrontate con i dati ISTAT 2003 (tab. 1).

In tutte le macroaree sovrappeso ed obesità si associano ad un aumento sensibile dei ricoveri a denotare che questa condizione deve essere

ambito ospedaliero, al prescindere dalla durata della degenza. Torniamo alla MCP. La maggior parte degli studi di prevalenza sono effettuati utilizzando test di probabilità di rischio. Il clinico, però, deve fare una diagnosi per impostare una terapia; una probabilità non è sufficiente. È risaputo come la diagnosi di MCP risulti difficile non disponendo di parametri che da soli siano in grado di dare certezza. Un lavoro di Kyle UG et al del 2005⁽¹¹⁾ ha comparato 3 dei principali test utilizzati per sondare il rischio malnutrizionale, quali il nutritional risk index (NRI), il malnutrition universal screening tool (MUST) e il nutritional risk screening tool 2002 (NRS-2002). Ebbene la sensibilità di questi test, cioè la capacità di identificare i soggetti ammalati, è risultata rispettivamente del 62, 61 e 43%, mentre la specificità, cioè la capacità d'individuare gli individui sani, è stata rispettivamente

Tab 1. Prevalenza di sovrappeso ed obesità dello studio PIMAI nelle macroaree nazionali, confrontata con i dati ISTAT 2003 (indagine multiscopo sulle famiglie italiane).

	North (n=699)	Center (n=342)	South (n=313)	Island (n=126)	Overall country (n=1480)*
Underweight, BMI < 18,5 Kg/m²	35 (5.0%)	5 (1.18%)	5 (1.6%)	0 (0%)	46 (3.1%)
Normal weight, 18,5 ≤ BMI < 25 Kg/m²	269 (38.5.0%)	148 (43.3%)	111 (35.5%)	38 (30.2%)	566 (38.2%)
Overweight, 25 ≤ BMI < 30 Kg/m²	256 (36.6.0%)	126 (36.8%)	122 (39.0%)	53 (42.1%)	557 (37.6%)
Obesity, BMI ≥ 30 Kg/m²	139 (19.9.0%)	62 (18.1%)	75 (24.0%)	35 (27.8%)	311 (21.0%)
* prevalence data were reported according to missing values for BMI (n=103). Overall chi-square=28.27 (p<0.001)					
Overweight(%) (ISTAT 2003)	31,9	34,3	37,4	34,1	33,6
Obesity(%) (ISTAT 2003)	8,4 (+137%)	9,2 (+97%)	10,6 (+126%)	8,7 (+219%)	9,0 (+133%)

possono pertanto trovare differenze di prevalenza di MCP attorno al 22-44%. Utilizzando altri test, come già riferito, le % di variazione possono risultare molto maggiori. Per tentare di ovviare almeno in parte a questo bias, nello studio PIMAI si è cercato di avvicinarsi il più possibile ad un criterio decisionale clinico-analitico, possibile grazie al supporto statistico-informatico e giustificato dal quesito iniziale dello studio e cioè: "quale la prevalenza della MCP ospedaliera in Italia?" e non "quale il rischio di MCP ospedaliera in Italia?".

Il campione esaminato è stato pertanto stratificato in 4 livelli progressivamente escludentisi. Si è iniziato con l'identificare tutti i soggetti con BMI ≤ 18,5, nei quali la probabilità di non essere malnutriti nonostante il ricovero è pressoché nulla. Tutti questi

individui, una volta contattati, sono stati tolti dal campione. Dei rimanenti si sono andati ad identificare coloro che avevano all'atto del ricovero un BMI compreso tra 18,5 e 20 e presentavano anche un ulteriore indicatore tra quelli presentati nella tab.2. Per similitudine con il precedente strato si è ritenuto che in presenza di tale associazione un clinico ponga diagnosi di MCP. Eliminata anche questa parte del campione si sono identificati coloro che avevano presentato un calo ponderale ≥ 3 kg (pari mediamente al 5% del peso standard) negli ultimi 3 mesi e che avevano anche associato un ulteriore indicatore tra quelli presenti in tab 2. Infine, dei rimanenti del

campione si è andati ad isolare coloro che presentavano contemporaneamente 2 o più degli indicatori della tab.2.

Infine, si è effettuata la somma algebrica.

Ne è emerso che il 30,7% dei ricoverati presenta una malnutrizione calorico-proteica. Il sesso femminile sembra essere leggermente sfavorito rispetto a quello maschile.

Da sottolineare come l'età media dei pazienti malnutriti chirurgici sia sensibilmente più bassa rispetto a quella dei malnutriti medici, a denotare la necessità di una maggiore attenzione nelle unità operative chirurgiche.

Inoltre, l'utilizzo della plicometria nei pazienti malnutriti trova un valido

Tab 2. Criterio clinico-analitico utilizzato nello studio PIMAI per la determinazione della prevalenza di MCP.

Criteria	Women (n=795)		Men (n=788)		Population (n=1583)		
	<65 years (n=426)	≥65 years (n=369)	<65 years (n=438)	≥65 years (n=350)	<65 years (n=864)	≥65 years (n=719)	
BMI < 18.5 Kg/m ²	17 (43.9%)	12 (3.3%)	10 (2.3%)	7 (2.0%)	27 (3.1%)	19 (2.6%)	
18.5 ≤ BMI < 20 + at least 1 indicator ^A	24 (5.6%)	10 (2.7%)	16 (3.6%)	11 (3.1%)	40 (4.7%)	21 (2.9%)	
Weight loss ≥ 5% + at least 1 indicator ^B	19 (4.6%)	33 (8.9%)	31 (7.1%)	30 (8.6%)	50 (5.8%)	63 (8.8%)	
2 or more indicators ^A	70 (16.4%)	80 (21.7%)	52 (11.9%)	64 (18.3%)	122 (14.1%)	144 (20.0%)	
MALNUTRITION	Prevalence by age	130 (30.5%)	135 (36.6%)	109 (24.9%)	112 (32.0%)	239 (27.7%)	247 (34.3%)
	Overall prevalence	33.3%		28.0%‡		30.7%	

A: weight loss ≥ 5% or albumin < 35 g/L or pre-albumin < 15 mg/dL or arm muscle area < 25th percentile or triceps skinfold < 25th percentile or total lymphocytes count < 1500/mm³ or oral intake ≤ 50%

B: albumin < 35 g/L or pre-albumin < 15 mg/dL or arm muscle area < 25th percentile or triceps skinfold < 25th percentile or total lymphocytes count < 1500/mm³ or oral intake ≤ 50%

*p < 0.30; † p < 0.005 compared to subjects < 65 year-old by chi-square test

‡p < 0.30 compared to women by chi-square test

razionale a fronte dell'abitudine oramai radicata di non utilizzarla.

I dati presentati sono il frutto di una rilevazione da parte di personale sanitario, quindi di una delle due parti in causa. Ma per assegnare un peso realistico alla problematica della malnutrizione ospedaliera bisogna anche conoscere la percezione della controparte: i pazienti.

- Pur intuendo un ruolo della misurazione di peso ed altezza, i degenti riscontrano alcune incongruenze che non sanno giustificare. Ad es. solo il 18,5 % dei pazienti del campione PIMAI riferisce che gli è stata posta una domanda sulla perdita recente di peso. Lo strano è che la domanda veniva fatta più frequentemente alle persone normopeso (22,1%) ed obese (20,3%). E i malnutriti per difetto ?
- Coloro che presentano un BMI $\leq 18,5$ riferiscono di essere pesati meno rispetto alla media degli altri: 27,2 vs 28,1%.
- Considerata l'importanza che riveste il peso corporeo ai fini del miglioramento dello stato di salute, fa riflettere che solo dal 9,4% del campione venga riferito di aver ricevuto informazioni circa l'adeguatezza del peso e le modalità per raggiungerla. Anche in questa circostanza non vengono privilegiati coloro che ne avrebbero più bisogno, ma le donne (10,4%) e gli obesi (18,1%).

- I pazienti ricordano che è stata effettuata la misurazione dell'altezza durante il ricovero solo nel 13% dei casi, ma nel 20,2% rammentano che è stato loro richiesto di riferirla. Nel 63,8 % dei casi non si dispone pertanto di un valore dell'altezza e quindi del BMI.
- La stragrande maggioranza dei degenti ritiene che il vitto ospedaliero fornito risponda alle loro esigenze cliniche e si sforzano d'implementarlo anche a domicilio. La pensa così il 90,9 % di coloro che hanno un BMI $\leq 18,5$ e il 78,9% degli obesi. La realtà pratica sappiamo essere ben diversa e ne sono consapevoli anche i ricoverati stessi. Infatti, se si chiede se sono convinti che in pratica sia così, coloro che hanno un BMI $\leq 18,5$ scendono di % al 51,5 e gli obesi al 57,8. Sono dati che meritano una seria riflessione.

Ora, sempre i dati PIMAI ci hanno detto che 265 pazienti su 1596, pari al 16,5% presentavano, all'atto del ricovero, un BMI $\leq 18,5$ (n°45) o un calo ponderale ≥ 3 kg negli ultimi 3 mesi (n°220). Di questo gruppo, 195 sono stati seguiti durante la degenza per rilevare se veniva intrapreso un qualche intervento nutrizionale, senza soffermarsi sull'adeguatezza o meno dello stesso. Nel 95% dei casi non veniva intrapreso alcun provvedimento nutrizionale. Estrapolando questo dato all'intero gruppo dei 265 pazienti ne risulterebbe una % di non intervento,

quindi di iatrogenicità, del 15,7% (16,5% x 95%). Considerato però che la % di malnutriti, secondo il criterio clinico-analitico, che prevede anche altre possibilità, è risultata essere del 30,7%, il range della malnutrizione iatrogena potrebbe estendersi al 29,2%. In sostanza la forchetta per la malnutrizione iatrogena in Italia dovrebbe posizionarsi tra il 15,7 e il 29,2%. E' poco ?

Dai più recenti lavori sulla malnutrizione relativa a pazienti medici e chirurgici che considerano l'allungamento della degenza media (Edington J 2000= 56,1%⁽¹²⁾, Ockenga J 2005=42,8%⁽¹³⁾, Correia MI 2003=65,3%⁽¹⁴⁾, Pirlich M 2006=36,3%⁽⁷⁾, Kyle UG 2004=100,0%⁽¹⁵⁾, Soerensen J 2008=28,9%⁽¹⁶⁾, si ottiene una media del 54,9%. Se si intervenisse sistematicamente il risparmio teorico per un nosocomio di circa 1000 posti letto si aggira tra 1,7 e 3 milioni di euro/anno.

Ogni commento si ritiene superfluo.

Le conclusioni a cui pervenire sono le seguenti:

- 1) la malnutrizione per difetto e per eccesso è presente in modo consistente nelle corsie ospedaliere;
- 2) nonostante il breve periodo di degenza media si deve informare e iniziare l'intervento nutrizionale il più precocemente possibile;
- 3) i degenti sembrano possedere una sensibilità ed attenzione sulla

- problematica superiore a quella del personale sanitario;
- 4) non sono facilmente identificabili le ragioni di tale disattenzione⁽¹⁷⁾, ma per questo non si deve continuare a sottovalutare la problematica. Gli articoli del codice deontologico 3,12 e 51 sembrano quasi dimenticati;
 - 5) la ricaduta negativa in termini di qualità della prestazione sanitaria sono rilevanti;
 - 6) la ricaduta economica non può essere sottovalutata a favore di provvedimenti meno efficaci, anche se apparentemente più immediati e comprensibili. Si continua a perseverare nell'errore del risparmio assoluto/relativo o, per dirla come gli inglesi, si continuano a risparmiare i penni e a sperperare le sterline;
 - 7) un 13,5% dei ricoverati vive solo, con prevalenza per gli uomini (16,4%) e malnutriti(18,2%) e il 14,5% riferisce difficoltà nel procurarsi o prepararsi il cibo sempre con preponderanza maschile pari al 16,6%. Cosa succederà quando tornano a casa?

Bibliografia

- 1) Butterworth C. "Iatrogenic Malnutrition, the skeleton in the hospital closet" *Nutrition Today*, March-April 1974;4:436-41
- 2) Guarnieri G, Toigo G, Situlin R et al. Muscle biopsy studies on malnutrition in patients with liver cirrhosis :preliminary results of long term treatment with a branched chain amino acid enriched diet. In: Capocaccia L, Fischer J, Rossi Fanelli F (Eds). *Hepatic encephalopathy in chronic liver failure*. New York, Plenum Publishing Corporation, 1984:193-207
- 3) Guarnieri G, Toigo G, Situlin R, Tamaro G, Giuliani V. The assessment of nutritional status. In :Giovannetti s (Ed). *Nutritional treatment of chronic renal failure*. Boston, Kluwer Acad Publ, 1989:133-46
- 4) Comi D, Palmo A, Brugnani M, D'Amicis A, Costa A, D'Andrea F, Del Toma E, Domeniconi D, Fusco MA, Gatti E, Lesi C, Lucchin L. The hospital malnutrition Italian study. *Clin Nutr* 1998; 17(Suppl 1):52
- 5) Food and nutritional care in hospitals:how to prevent undernutrition. Report and recommendations of the Committee of Experts on Nutrition, Food Safety and Consumer Protection. Council of Europe Publishing November 2002
- 6) Stratton RJ, Green CJ, Elia M. Disease-related malnutrition:an evidence-based approach to treatment. CAB International 2003
- 7) Pirlich M, Scutza T, Normana K et al. The german hospital malnutrition study. *Clin Nutr*. 2006 Aug 25(4):563-72
- 8) Dzieniszewski J, Jarosz M, Szezygiel B et al. Nutritional status of patients hospitalised in Poland. *Europ J Clin Nutr* 2005;59(4):552-60
- 9) A nationally representative survey of hospital malnutrition: the Italian PIMAI(Project: Iatrogenic MALnutrition in Italy) study . In Press.
- 10) Lucchin L, Kob M, Lando L. La malnutrizione in Europa e in Italia. *ADI magazine* 2006;4:544-546
- 11) Kyle UG, Kossovsky MP, Karsegard VL, Pichard C. Comparison of tools of nutritional assessment and screening at hospital admission: a population study. *Clin Nutr* 2006;25(3):409-17
- 12) Edington J, boorman J, Durrant ER, Perkins A, Giffin CV, James R et al. Prevalence of malnutrition on admission to four hospitals in England. The malnutrition Prevalence Group. *Clin Nutr* 2000;19:191-5
- 13) Ockenga J, Freudenreich M, zakonsky R, Norman K, Pirlich M, Lochs H. Nutritional assessment and management in hospitalised patients: implication for DRG-based reimbursement and health care quality. *Clin Nutr* 2005;24(6):913-919
- 14) Correia MI, Campos AC. Prevalence of hospital malnutrition in Latin America:the multicenter ELAN study. *Nutrition* 2003;19:823-5
- 15) Kyle UG, Pirlich M, Schuetz T, Lochs H, Pichard C. Is nutritional depletion by Nutritional Risk Index associated with increased length of hospital stay? A population based study. *J Parenter Enteral Nutr* 2004;28:99-104
- 16) Sorensen J, Kondrup J, Prokopowicz J, Schiesser M, Kraehenbuehl L, Liberda M, EuroOOPS study group. EuroOOPS: an international, multicentre study to implement nutritional risk screening and evaluate clinical outcome. *Clin Nutr* 2008;27(3):340-9
- 17) Lucchin L, D'Amicis A, Gentile Mg, Fusco MA, Battistini N, Palmo A, Muscaritoli M e il gruppo di collaborazione PIMAI. Project Iatrogenic Malnutrition in Italy(PIMAI) parte prima. Da:Gentile MG. *Aggiornamenti in Nutrizione Clinica* 14. Il Pensiero Scientifico Editore Roma, 2006:25-46

Terapia “cognitivo” comportamentale dell’obesità: un nuovo approccio per favorire il mantenimento del peso perduto

RICCARDO DALLE GRAVE

Unità di Riabilitazione Nutrizionale. Casa di Cura Villa Garda. Garda (VR)
Presidente AIDAP (Associazione Italiana Disturbi dell’Alimentazione e del Peso)

I benefici ottenuti da una modesta perdita di peso corporeo, associati alle difficoltà di ottenere un elevato calo ponderale con i trattamenti non chirurgici disponibili, hanno portato a indicare come obiettivo iniziale del trattamento dell’obesità una perdita di peso corporeo del 10%⁽¹⁾.

Varie ricerche controllate e randomizzate hanno evidenziato che la terapia comportamentale (BT) associata a dieta ipocalorica (1.200-1.500 kcal al giorno) e a livelli moderati di attività fisica (1.000 kcal di consumo la settimana), trattamento chiamato dagli americani “lifestyle modification”, determina un calo di peso del 10% nei pazienti che concludono il trattamento (circa l’80%)⁽²⁾. Purtroppo, nell’anno seguente la fine del trattamento i pazienti recuperano il 40% del peso corporeo perduto e solo un sottogruppo (circa il 20%) mantiene il peso corporeo

iniziale perduto a distanza di quattro anni⁽³⁾.

È evidente che la sfida chiave della ricerca sui programmi di perdita di peso basati sulla modificazione dello stile di vita è sviluppare delle strategie per minimizzare il recupero del peso corporeo perduto. Scopo dell’articolo è descrivere le basi teoriche e l’organizzazione generale di un nuovo trattamento “cognitivo” comportamentale (non solo comportamentale) dell’obesità ideato con il fine di migliorare il mantenimento del peso corporeo perduto⁽⁴⁾.

Processi cognitivo comportamentali implicati nel fallimento del tentativo di perdita di peso

La ricerca ha evidenziato che numerosi meccanismi biologici ostacolano la perdita e il mantenimento del peso corporeo perduto⁽⁵⁾. Alcuni studi clinici dimostrano, però, che un sottogruppo di persone con obesità, pur non raggiungendo livelli di normopeso, riesce a perdere e a mantenere a



lungo termine una salutare quantità di peso corporeo^(6,7). Tali osservazioni evidenziano che, nonostante gli ostacoli biologici alla perdita e al mantenimento del peso corporeo, le caratteristiche cognitive e comportamentali dell’individuo possono giocare un ruolo chiave nel contrastare, entro certi limiti, gli ostacoli biologici che si oppongono al dimagrimento e al mantenimento del peso corporeo perduto.

Alcuni studi hanno trovato che le persone in grado di mantenere a lungo termine il peso corporeo perduto conservano nel tempo tre comportamenti chiave⁽⁷⁻⁹⁾:

- 1) fanno costantemente attività fisica;
- 2) consumano una dieta povera di grassi;
- 3) controllano periodicamente il loro peso corporeo.

È evidente che questi tre comportamenti sono la conseguenza di alcuni meccanismi cognitivi sottostanti che motivano il soggetto a continuare nel tempo a persistere nell'applicazione delle strategie comportamentali⁽⁸⁾. La BT dell'obesità ha dato scarsa attenzione al contributo dei processi cognitivi implicati nella ricaduta e questo può essere uno dei motivi del suo fallimento nel trattamento a lungo termine dell'obesità^(8,10).

Una teoria sviluppata presso il Dipartimento di Psichiatria dell'Università di Oxford⁽¹¹⁾ e modificata dall'Unità di Riabilitazione Nutrizionale di Villa Garda⁽¹⁰⁾ suggerisce che il fallimento del tentativo di perdere e mantenere il peso corporeo derivi da due processi distinti:

- 1) *Abbandono del tentativo di perdere peso*: per la presenza di obiettivi di perdita di peso e di obiettivi primari (obiettivi che una persona pensa di raggiungere con il dimagrimento) non realistici.
- 2) *Abbandono del tentativo di controllare il peso*: per la scarsa soddisfazione dei risultati ottenuti con la perdita di peso e per il mancato sviluppo di un mindset (stato mentale) di controllo del peso

a lungo termine⁽¹²⁾.

Processo 1. Abbandono del tentativo di perdere peso

La teoria sostiene che i pazienti con obiettivi irrealistici di perdita di peso, quando realizzano che non riusciranno a raggiungere né il peso corporeo desiderato né gli obiettivi primari associati al dimagrimento, sviluppano

I benefici ottenuti da una modesta perdita di peso corporeo, associati alle difficoltà di ottenere un elevato calo ponderale con i trattamenti non chirurgici disponibili, hanno portato a indicare come obiettivo iniziale del trattamento dell'obesità una perdita di peso corporeo del 10%

la convinzione che non valga la pena di continuare a sforzarsi e abbandonano il tentativo di perdere peso⁽¹¹⁾

L'associazione tra aspettative di perdita di peso corporeo e abbandono del tentativo di perdere peso è stata dimostrata dal QUOVADIS study, uno studio osservazionale sulla qualità della vita nei pazienti obesi che hanno richiesto un trattamento presso 25 centri medici italiani accreditati con il Servizio Sanitario Nazionale⁽¹³⁾. I risultati dello studio sono stati i seguenti:

- 1) In condizioni basali i 1.891 pazienti valutati hanno riportato un Indice di Massa Corporea (IMC) medio

sognato corrispondente a una perdita di peso corporeo del 32% e un IMC massimo accettabile corrispondente a un calo medio ponderale del 23%⁽¹⁴⁾

- 2) A 12 mesi il 51,7% dei pazienti ha abbandonato il programma di perdita di peso corporeo con un rischio di drop-out che è aumentato sistematicamente per ogni unità di aspettativa di perdita di IMC a un anno⁽¹⁵⁾. Il tasso di drop-out è stato particolarmente elevato nei primi sei mesi di cura. I pazienti con l'obiettivo primario di migliorare l'apparenza hanno avuto un tasso di drop-out più elevato rispetto a quelli che ricercavano il dimagrimento per migliorare la salute fisica attuale e futura⁽¹⁵⁾.

- 3) Dopo 36 mesi solo il 15,7% era in trattamento attivo nei 15 centri medici che avevano applicato un modello di cura continuativa⁽⁶⁾. I bassi livelli di aspettative di perdita di IMC a un anno e l'età più elevata sono risultati i più forti predittori di adesione alla cura continuativa. La percentuale di perdita di peso corporeo è stata più elevata nei soggetti in cura continuativa rispetto ai drop-out (5,2% vs. 3,0%)⁽⁶⁾. I risultati del QUOVADIS study confermano che i pazienti obesi italiani hanno aspettative di perdita di peso irrealistiche (in media più del doppio della perdita di peso corporeo

raggiungibile con la BT^(16,17) e la terapia farmacologica⁽¹⁸⁾ e che tali aspettative predicono l'abbandono del tentativo di perdita di peso corporeo. Al contrario, aspettative più basse di perdita di peso corporeo si associano a una maggiore adesione al programma terapeutico a tre anni. Lo studio conferma anche che alcuni obiettivi primari, come ad esempio quello di migliorare l'aspetto fisico, si associano all'interruzione precoce del trattamento.

Processo 2. Abbandono del tentativo di controllare il peso

La teoria sostiene che l'interruzione del tentativo di perdere peso si associa all'abbandono dello stile di vita finalizzato al controllo del peso a lungo termine. Ciò determina un ritorno graduale ai comportamenti che precedevano il tentativo di dimagrimento e lo sviluppo di un bilancio energetico positivo che porta l'individuo a recuperare il peso corporeo perduto. I principali motivi che portano ad abbandonare uno stile di vita finalizzato al controllo peso secondo la teoria sono due:

- 1) la non soddisfazione del peso corporeo raggiunto che porta a non considerare il mantenimento un obiettivo degno di valore;
- 2) non sviluppare un *mindset* del controllo del peso a lungo termine.

Tre studi supportano l'importanza della soddisfazione del peso corporeo raggiunto nel mantenimento. Il primo ha osservato che la soddisfazione

con il peso corporeo raggiunto con il trattamento si associa a un minor recupero ponderale, anche dopo avere controllato il peso corporeo perso inizialmente⁽¹⁹⁾. Il secondo ha evidenziato che le persone che recuperano il peso, ma non quelle che lo mantengono, sono insoddisfatte del peso corporeo raggiunto⁽²⁰⁾. Il terzo, eseguito in Italia, ha trovato che dopo tre anni, i pazienti che avevano interrotto il trattamento perché soddisfatti della perdita di peso corporeo raggiunta avevano un calo ponderale del 9,6%⁽⁶⁾.

Nell'ambito della ricerca sul mindset dei pazienti che mantengono il peso corporeo perduto a lungo termine, l'incremento della restrizione dietetica cognitiva (provare a limitare l'introito di cibo per controllare il peso, indipendentemente dal fatto che il tentativo produca un deficit energetico) sembra essere una delle variabili predittive più importanti. Uno studio olandese ha evidenziato che gli individui che hanno successo nel mantenere il peso a 24 mesi, rispetto a quelli che lo recuperano, aumentano i livelli di restrizione cognitiva⁽²¹⁾.

Lo studio QUOVADIS ha confermato questi risultati trovando che la variabile più importante nel predire la perdita di peso a 12 mesi in 500 pazienti che hanno ricercato un trattamento dimagrante in centri medici italiani era l'aumento della restrizione dietetica cognitiva⁽²²⁾.

Il nuovo trattamento cognitivo comportamentale dell'obesità

L'analisi dei meccanismi cognitivi e comportamentali implicati nel fallimento del tentativo di perdita di peso ha portato a ideare e a implementare un nuovo programma di terapia cognitivo comportamentale (CBT) dell'obesità che, pur mantenendo le principali tecniche dei programmi di BT dimostratisi in grado di determinare un calo ponderale del 10%, aggiunge nuove componenti "cognitive" per evitare l'interruzione del trattamento e favorire il mantenimento del peso corporeo perduto⁽⁴⁾.

Obiettivi principali del trattamento

Il trattamento si pone tre obiettivi principali:

- 1) Aiutare il paziente a raggiungere una perdita di peso corporeo che riduca i rischi per la salute associati all'obesità.
- 2) Aiutare il paziente ad accettare il peso corporeo che può raggiungere in 24 settimane seguendo un'alimentazione moderatamente ipocalorica e uno stile di vita attivo.
- 3) Aiutare il paziente a creare un mindset e uno stile di vita per mantenere nel tempo il peso corporeo perduto.

Caratteristiche distintive del trattamento

- 1) *Trattamento cognitivo comportamentale (CBT) non BT.*

Tradizionalmente la BT dell'obesità ha dato scarsa attenzione ai processi cognitivi dei pazienti ponendosi come obiettivo principale la modificazione dell'alimentazione e dell'attività fisica. Il nuovo trattamento include le principali tecniche della BT, ma include nuove procedure per affrontare i processi cognitivi che portano ad abbandonare il tentativo di perdita di peso e a incrementare i livelli di restrizione cognitiva.

- 2) *Relazione terapeutica collaborativa (non direttiva-prescrittiva)*. Nel trattamento non sono impartite regole su come risolvere determinati problemi (approccio direttivo-prescrittivo tipico del classico intervento medico-dietologico), ma piuttosto il paziente e i terapeuti lavorano assieme come una squadra per affrontare la perdita e il mantenimento del peso corporeo perduto. In comune con altre forme di CBT, la CBT per l'obesità prevede l'uso dell'automonitoraggio e il fare dei compiti al di fuori delle sedute. Per tale motivo i terapeuti, oltre a essere empatici, sono fermi per assicurarsi che alcuni compiti a casa, soprattutto la compilazione del diario alimentare, siano eseguiti dal paziente. Al paziente è sottolineato che perdere e mantenere nel tempo il peso corporeo è un lavoro faticoso,

ma che vale la pena affrontare perché i benefici che si otterranno supereranno di gran lunga gli sforzi. Ai pazienti si dice apertamente che il trattamento dovrà diventare la loro priorità di vita e che dovranno diventare degli esperti e dei terapeuti del loro problema di obesità.

- 3) *Equipe multidisciplinare (ma non eclettica)*. Il trattamento è applicato da un'equipe composta di medico, dietista e psicologo che affrontano con il paziente i molteplici aspetti della perdita e del mantenimento del peso corporeo collaborando fra loro e aderendo al medesimo

L'analisi dei meccanismi cognitivi e comportamentali implicati nel fallimento del tentativo di perdita di peso ha portato a ideare e a implementare un nuovo programma di terapia cognitivo comportamentale (CBT) dell'obesità

modello teorico. Tutti i terapeuti hanno ricevuto una formazione sulla teoria e terapia cognitivo comportamentale, usano lo stesso linguaggio con il paziente e s'incontrano una volta la settimana per discutere i casi clinici che curano assieme. Il medico esegue la fase di preparazione, la valutazione diagnostica, cura eventuali

complicanze fisiche presenti, e se necessario, prescrive una terapia farmacologica per potenziare la perdita di peso corporeo. Il dietista si occupa delle tecniche cognitive comportamentali per aiutare il paziente a costruire il suo piano alimentare. Lo psicologo affronta i principali ostacoli alla perdita e al mantenimento del peso corporeo.

- 4) *Distinzione netta tra perdita di peso corporeo e mantenimento*. La distinzione tra perdita di peso e mantenimento è introdotta fin dal primo incontro. Il trattamento ha due fasi, una di perdita di peso corporeo (Fase Uno) di 24 settimane che ha l'obiettivo di far raggiungere al paziente un dimagrimento in grado di ridurre i principali rischi per la salute determinati dall'eccesso ponderale; una di mantenimento (Fase Due), in cui l'obiettivo è la stabilità ponderale. La fase di mantenimento del peso corporeo deve durare come minimo nove mesi (quattro mesi con l'aiuto dei terapeuti, cinque mesi senza il loro supporto) e in taluni casi può essere seguita da una nuova fase di perdita di peso corporeo di 24 settimane, seguita ancora da un nuovo periodo di mantenimento.
- 5) *Principio della parsimonia*. Il trattamento adotta il principio della parsimonia (fare poche cose bene piuttosto che molte male) e cerca di usare le procedure più

semplici in grado di determinare un cambiamento. L'approccio, oltre a semplificare la cura e a facilitare la valutazione degli elementi del trattamento che funzionano, è apprezzato dai pazienti con obesità perché li fa sentire in controllo e in grado di riuscire a padroneggiare le strategie terapeutiche.

- 6) Approccio individualizzato con l'utilizzo di moduli specifici. La BT valutata dalle ricerche è effettuata in gruppo e prevede una serie di lezioni che seguono un ordine prestabilito indipendentemente dal fatto che si siano raggiunti gli obiettivi previsti o si siano compresi gli argomenti trattati. La nuova CBT dell'obesità è invece un trattamento "individuale" e "individualizzato" che usa in modo sequenziale moduli specifici, per affrontare i problemi incontrati dal paziente nella fase di perdita e di mantenimento del peso corporeo.
- 7) Durata limitata nel tempo. Il trattamento è strutturato per avere una durata limitata nel tempo (nove mesi). Come dimostrato dal QUOVADIS study se i pazienti sono soddisfatti del peso raggiunto e sono confidenti di riuscire a gestire il peso senza ulteriore aiuto professionale non è necessario proporre una costosa e lunga cura continuativa⁽⁹⁾.
- 8) Bilancio tra accettazione e cambiamento. Il programma è stato costruito all'interno di un contesto che bilancia l'accettazione e il cambiamento⁽³³⁾. Il punto chiave

dell'approccio è l'enfasi sul fatto che, dopo aver effettuato modificazioni positive del comportamento alimentare e dello stile di vita, è necessario imparare ad accettare le modificazioni del peso e delle forme corporee che questi cambiamenti hanno determinato.

- 9) Differenze rispetto alla CBT tradizionale. Il trattamento si distingue dalla CBT tradizionale per i seguenti aspetti:
 - a) Non adotta il diario dei pensieri disfunzionali, anche se usa la colonna "commenti" del diario alimentare e dell'attività fisica e il suo retro per far riportare al paziente i pensieri, le emozioni, le sensazioni e alcuni comportamenti (es. check ed evitamento dell'esposizione del corpo).
 - b) Non fa uso in modo formale della ristrutturazione cognitiva e non addestra il paziente a modificare i pensieri automatici, le convinzioni centrali e gli schemi.
 - c) Non adopera il metodo socratico per fare le domande ai pazienti, ma usa una comunicazione più semplice e diretta finalizzata ad aiutarli in modo collaborativo a identificare gli ostacoli alla perdita e al mantenimento del peso e le varie strategie per affrontarli.
 - d) Per ottenere un cambiamento cognitivo, i pazienti sono spinti a fare cambiamenti

comportamentali graduali (es. mangiare lentamente, saltare un pasto per capire che possono tollerare la fame, interrompere alcuni comportamenti di check della forma del corpo).

- e) Non registra le sedute e non dà il compito al paziente di ascoltarle perché il fare questo può accentuare le loro preoccupazioni sull'alimentazione, peso e forma del corpo.

Struttura generale del trattamento

La struttura generale del trattamento è illustrata nella figura 1. Il trattamento ha una durata limitata di 40 settimane e prevede 17 sedute con dietista e psicologo più tre visite di controllo con il medico (dopo la seduta 4, 12 e 17), precedute da un incontro di valutazione diagnostica in cui è spiegato il trattamento. Le sedute sono eseguite con la seguente frequenza (vedi fig. 1):

- Sedute 1-4: una volta la settimana.
- Sedute 5-8: ogni due settimane.
- Sedute 9-16: ogni tre settimane.
- Seduta 17 dopo quattro settimane.

Ogni seduta dura 60 minuti (30 minuti con il dietista e 30 minuti con lo psicologo). La data di tutte e 17 le sedute è fissata in anticipo in un'agenda e può essere modificata solo in casi di assoluta necessità. La maggior intensità della terapia nel primo mese ha l'obiettivo di ridurre il tasso di drop-out, particolarmente frequente all'inizio del trattamento se il paziente non ha

Valutazione nutrizionale

una perdita di peso che non soddisfa le sue aspettative⁽²³⁾. Se per il paziente è possibile, la seduta del dietista è eseguita in un giorno diverso rispetto a quella dello psicologo; in questo modo il paziente viene più spesso al centro (es. due volte la settimana le prime quattro settimane; una volta la settimana dalla settimana 5 alle 12) e ha maggior supporto terapeutico nel suo tentativo di perdita di peso. Le visite di controllo con il medico hanno gli obiettivi di valutare l'andamento generale del programma, gestire eventuali complicanze mediche e, se il calo ponderale è inferiore a quanto atteso (da 1/2 a 1 kg la settimana), associare alla CBT strategie di potenziamento della perdita di peso corporeo (es. terapia farmacologica oppure utilizzo di pasti a porzioni controllate forniti dal terapeuta). Il trattamento ha due fasi con obiettivi distinti:

- 1) Fase Uno: ha lo scopo di far raggiungere al paziente una perdita di peso corporeo salutare e di affrontare gli ostacoli potenziali al mantenimento del peso corporeo. Ha una durata di 24 settimane.
- 2) Fase Due: ha lo scopo di aiutare il paziente ad acquisire uno stato mentale e i comportamenti necessari al mantenimento a lungo termine del peso corporeo. Inizia dalla settimana 24 e finisce alla settimana 40.

Il trattamento comprende cinque Moduli. I primi tre sono finalizzati ad aiutare il paziente a raggiungere una perdita salutare di peso corporeo, il quarto a favorire l'accettazione del mantenimento del peso corporeo; il quinto a favorire il mantenimento del peso corporeo.

- *Modulo I. "Monitorare l'alimentazione, l'attività fisica e il peso corporeo"*. Ha lo scopo d'istruire il paziente a monitorare in tempo reale due comportamenti (alimentazione e attività fisica), attraverso l'uso del diario alimentare e dell'attività fisica, e del peso corporeo con la compilazione del grafico del peso. Il Modulo I inizia nella Seduta 1 ed alcune sue procedure, come quella di controllare il peso corporeo settimanalmente, continuano per l'intera durata del programma, mentre il diario alimentare e dell'attività fisica sono generalmente interrotti prima delle ultime tre sedute.
- *Modulo II. "Modificare lo stile di vita"*. Il Modulo II ha due aree

Fig. 1. Struttura generale della nuova CBT dell'obesità.

Settimane	1	2	3	4	6	8	10	12	15	18	21	24	27	30	33	36	40
Sedute dietista e psicologo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Visite mediche				1				2								3	
	Modulo 1. Monitorare l'alimentazione, l'attività fisica e il peso corporeo																
	Modulo 2. Modificare lo stile di vita																
	Modulo 3. Affrontare gli ostacoli alla perdita di peso corporeo																
	Modulo 4. Affrontare gli obiettivi di peso corporeo e gli obiettivi primari																
													Modulo 5. Affrontare gli ostacoli al mantenimento del peso corporeo perduto				

principali:

- 1) aiutare il paziente a modificare l'alimentazione per perdere peso;
- 2) aumentare i livelli di attività fisica.

Per quanto riguarda l'alimentazione, il trattamento suggerisce al paziente di seguire una dieta moderatamente ipocalorica (circa 500-1000 kcal in meno rispetto all'introito consueto) e a basso contenuto di grassi (< 30%) che permetta un calo di peso corporeo compreso tra 1/2 kg e 1 kg la settimana. Il programma insegna al paziente a pianificare la qualità e la quantità del cibo da assumere con l'utilizzo del sistema di scambio dei gruppi alimentari e il conteggio delle calorie assunte. Il paziente deve scrivere il giorno prima sul diario alimentare quando, quanto, che cosa e dove mangerà e monitorare in tempo reale (spuntando gli alimenti consumati, cancellando quelli non assunti e aggiungendo quelli non pianificati ma mangiati). Per quanto riguarda l'attività fisica, il trattamento incoraggia a ridurre le attività fisiche sedentarie (stare sdraiati o seduti) e a seguire uno stile di vita attivo, che consiste nel camminare più di 10.000 passi al giorno (misurati con il contapassi). Il paziente è istruito a calcolare le calorie consumate con il dispendio energetico a riposo, con il cammino e con l'attività fisica. Il Modulo II inizia nella seduta 2 e continua per tutta la durata del programma. Dopo

la settimana 24 (seduta 14) l'alimentazione è modificata per favorire il mantenimento del peso.

- **Modulo III. "Affrontare gli ostacoli alla perdita di peso".** Il Modulo III è finalizzato a identificare e affrontare gli ostacoli alla perdita di peso corporeo. Per identificare gli ostacoli si usa il "Questionario degli ostacoli alla perdita di peso", che riporta i principali ostacoli incontrati dalle persone che cercano di dimagrire e il diario alimentare. Il Modulo III prevede l'utilizzo di moderne strategie cognitive comportamentali per affrontare gli specifici ostacoli alla perdita di peso incontrati, come ad esempio:

- 1) avere una resistenza generale nei confronti del trattamento;
- 2) adottare un comportamento alimentare inadeguato per perdere peso;
- 3) eseguire un'attività fisica inadeguata per perdere peso;
- 4) avere obiettivi irrealistici sulla velocità di perdita di peso. Sono anche fatti eseguire al paziente specifici esercizi per aumentare il suo livello di restrizione dietetica



cognitiva (es. annotare i vantaggi della perdita di peso, darsi dei crediti, stabilire obiettivi realistici, mangiare "solo" seduti a tavola lentamente e consapevolmente, alzarsi da tavola con una pienezza normale, imparare a tollerare la fame, gestire gli stimoli che portano alla disinibizione alimentare, identificare e modificare i pensieri disfunzionali che ostacolano il controllo del peso).

- **Modulo IV. "Affrontare gli obiettivi di peso e gli obiettivi primari".** Il

modulo IV è stato inserito per facilitare l'accettazione del peso perduto e la necessità di impegnarsi nel mantenimento. Il Modulo IV affronta due aree principali:

- 1) gli obiettivi irrealistici di peso;
- 2) gli obiettivi primari non raggiungibili o parzialmente raggiungibili con la perdita di peso.

Il paziente è aiutato ad analizzare i suoi obiettivi di peso (peso sognato, peso desiderato, peso tollerato), l'origine del peso desiderato, la possibilità reale di raggiungere il peso desiderato, le conseguenze di raggiungere o di non raggiungere il peso desiderato, gli obiettivi che possono essere raggiunti con la perdita di peso e quelli che non richiedono necessariamente un dimagrimento. Sono anche valutate le cause passate di scarso mantenimento del peso e i benefici di una moderata perdita di peso introducendo il paziente al concetto di bilanciare il cambiamento e l'accettazione. Per facilitare la comprensione del significato del peso desiderato è consegnato il "Questionario degli obiettivi di peso o degli obiettivi primari" che include domande specifiche sugli obiettivi di peso, sul peso desiderato, e sugli obiettivi primari.

Per quanto riguarda gli obiettivi primari, il Modulo IV prevede due passi:

- 1) identificare gli obiettivi primari;
- 2) affrontare gli obiettivi primari.

L'identificazione degli obiettivi primari è effettuata formalmente con

La nuova CBT dell'obesità è il primo tentativo di applicare nel trattamento dell'obesità un programma cognitivo comportamentale e non solo comportamentale

il "Questionario degli obiettivi del peso e degli obiettivi primari" ed è eseguita in parallelo con quella degli obiettivi di peso. Il trattamento incoraggia il paziente ad affrontare direttamente gli obiettivi primari senza aspettare di raggiungere il peso desiderato; le tecniche usate sono l'educazione e la risoluzione dei problemi. Il Modulo IV inizia dopo la seduta 8 e dura per tutto il resto del programma.

- *Modulo V. "Affrontare gli ostacoli del mantenimento il peso perduto".* Il Modulo V coincide con l'inizio della Fase Due del programma e inizia dopo la settimana 24. La caratteristica distintiva del modulo è l'enfasi posta sul mantenimento a lungo termine del peso perduto. In questa fase il paziente è incoraggiato a interrompere qualsiasi tentativo di perdita di peso corporeo e a concentrarsi solo sul mantenimento. Il periodo di mantenimento previsto dal programma (dalla settimana 25 alla 40) va seguito da almeno altri sei mesi di pratica del paziente da solo sul mantenimento. In questa fase è definito l'intervallo di peso corporeo e il sistema di monitoraggio del peso corporeo. Il paziente è incoraggiato a rimanere

in un intervallo di 4 kg con il centro corrispondente al peso corporeo medio delle ultime tre settimane. Il paziente è istruito a riportare il peso corporeo settimanale nel "grafico di mantenimento del peso" dove è disegnato il

binario di mantenimento del peso e interpretare le modificazioni del peso. Sono anche insegnate al paziente abilità per mantenere il peso a lungo termine, a rispondere alle modificazioni di peso e a affrontare le modificazioni di peso in futuro.

- *Moduli aggiuntivi (al Modulo IV).* Se esistono problemi molto severi d'immagine corporea può essere aggiunto il Modulo "Immagine corporea negativa".

Il trattamento termina alla seduta 17 nella quale si fissano tre appuntamenti ogni due mesi per sei mesi per valutare il mantenimento del peso senza il supporto del terapeuta. Dopo sei mesi si può valutare se eseguire un altro tentativo di perdita di peso, seguito anch'esso da una fase di mantenimento.

Conclusioni

La nuova CBT dell'obesità è il primo tentativo di applicare nel trattamento dell'obesità un programma cognitivo comportamentale e non solo comportamentale. Il trattamento ha l'obiettivo non solo di modificare i comportamenti implicati nel bilancio energetico (dieta e attività

fisica), ma anche alcuni processi cognitivi che sembrano decisivi nel favorire l'abbandono del programma terapeutico e il non mantenimento del peso corporeo perduto. Altre caratteristiche distintive del trattamento includono l'enfasi sullo sviluppo di una relazione terapeutica collaborativa, la conduzione della cura da parte di un'equipe multidisciplinare non eclettica, la distinzione netta tra perdita di peso corporeo e mantenimento, l'approccio individualizzato con l'utilizzo di moduli specifici, le strategie per aumentare la restrizione cognitiva, la durata limitata nel tempo e una filosofia terapeutica basata sul bilancio tra accettazione e cambiamento. Uno studio controllato è in corso per valutare l'efficacia del trattamento.

Bibliografia

- 1) National Institutes of Health. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res.* Sep 1998;6 Suppl 2:51S-209S.
- 2) Wing RR. Behavioral weight control. In: Wadden TA, Stunkard AJ, eds. *Handbook of Obesity Treatment.* New York: The Guilford Press; 2002:301-316.
- 3) Wilson GT, Brownell KD. Behavioral treatment for obesity. In: Fairburn CG, Brownell KD, eds. *Eating Disorders and Obesity: A Comprehensive Handbook* 2nd ed. New York: The Guilford Press.; 2002:2nd ed.
- 4) Dalle Grave R. Perdere e mantenere il peso. Un nuovo programma cognitivo comportamentale. Verona: Positive Press; 2004.
- 5) Keesey RE, Hirvonen MD. Body weight set-points: determination and adjustment. *J Nutr.* Sep 1997;127(9):1875S-1883S.
- 6) Dalle Grave R, Melchionda N, Calugi S, et al. Continuous care in the treatment of obesity: an observational multicentre study. *J Intern Med.* 2005;258(3):265-273.
- 7) Klem ML, Wing RR, McGuire MT, Seagle HM, Hill JO. A descriptive study of individuals successful at long-term maintenance of substantial weight loss. *Am J Clin Nutr.* Aug 1997;66(2):239-246.
- 8) Cooper Z, Fairburn CG, Hawker DM. Cognitive-behavioral treatment of obesity : a clinician's guide. New York: Guilford Press; 2003.
- 9) Wing RR, Phelan S. Long-term weight loss maintenance. *Am J Clin Nutr.* Jul 2005;82(1 Suppl):222S-225S.
- 10) Dalle Grave R. *Terapia Cognitivo Comportamentale dell'obesità.* Verona: Positive Press; 2001.
- 11) Cooper Z, Fairburn CG. A new cognitive behavioural approach to the treatment of obesity. *Behav Res Ther.* May 2001;39(5):499-511.
- 12) Herman CP, Mack D. Restrained and unrestrained eating. *J Pers.* Dec 1975;43(4):647-660.
- 13) Melchionda N, Marchesini G, Apolone G, Cuzzolaro M, Mannucci E, Grossi E. The QUOVADIS Study: features of obese Italian patients seeking treatment at specialist centers. *Diabetes Nutr Metab.* Apr 2003;16(2):115-124.
- 14) Dalle Grave R, Calugi S, Magri F, et al. Weight loss expectations in obese patients seeking treatment at medical centers. *Obes Res.* Dec 2004;12(12):2005-2012.
- 15) Dalle Grave R, Calugi S, Molinari E, et al. Weight Loss Expectations in Obese Patients and Treatment Attrition: An Observational Multicenter Study. *Obes Res.* November 1, 2005 2005;13(11):1961-1969.
- 16) Wadden TA, Butryn ML. Behavioral treatment of obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am.* Dec 2003;32(4):981-1003, x.
- 17) Yanovski SZ, Yanovski JA. Obesity. *N Engl J Med.* 2002;346:591- 602.
- 18) Bray GA. Pharmacological treatment of obesity. In: Bray GA, Bouchard C, W.P.T. J, eds. *Handbook of Obesity.* New York: Marcel Decker; 1998:953-976.
- 19) Foster GD, Phelan S, Wadden TA, Gill D, Ermold J, Didie E. Promoting More Modest Weight Losses: A Pilot Study. *Obes Res.* August 1, 2004 2004;12(8):1271-1277.
- 20) Byrne S, Cooper Z, Fairburn CG. Weight maintenance and relapse in obesity: a qualitative study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* Aug 2003;27(8):955-962.
- 21) Vogels N, Westerterp-Plantenga MS. Successful long-term weight maintenance: a 2-year follow-up. *Obesity (Silver Spring).* May 2007;15(5):1258-1266.
- 22) Dalle Grave R, Calugi S, Corica F, Di Domizio S, Marchesini G. Psychological Variables Associated With Weight Loss in Obese Patients Seeking Treatment at Medical Centers. Submitted.
- 23) Dalle Grave R, Calugi S, Molinari E, et al. Weight loss expectations in obese patients and treatment attrition: an observational multicenter study. *Obes Res.* Nov 2005;13(11):1961-1969.

Valutazione dello stile di vita nel soggetto sano e patologico

NINO CARLO BATTISTINI

MARCELLA MALAVOLTI

Facoltà di Medicina e Chirurgia,
Università degli Studi di Modena
e Reggio Emilia.



Nel soggetto sia in area fisiologica (sportivo, gravidanza ecc.) che patologica, la relazione biunivoca tra stato di salute e stato di nutrizione si sta imponendo in tutta la sua importanza in quanto si assiste a rapide modificazioni metaboliche che possono essere monitorate e quantificate attraverso lo studio dello stato nutrizionale. Altro aspetto, da valutare alla prima visita e monitorare ai successivi controlli dopo prescrizione motoria, è lo stile di vita dei nostri pazienti (fig.1)

In Europa i due terzi della popolazione adulta (oltre i 15 anni) non raggiungono i livelli d'attività motoria raccomandati. Di là dai determinanti individuali e ambientali che possono favorirla od ostacolarla, le principali motivazioni emerse sono la mancanza di tempo, la sensazione d'inadeguatezza, il sentirsi spossati al punto da preferire di dedicare il tempo libero al riposo

ed infine la tipologia di lavoro. A ciò si aggiunge che il contesto sociale non favorisce adeguatamente la pratica dell'attività motoria tra le classi sociali meno abbienti, nei soggetti affetti da disabilità fisiche e psichiche e negli anziani. Il risultato finale di questa complessa situazione è che l'inattività motoria è causa di mortalità (dal 5 al 10% della mortalità totale di ciascun paese comunitario), è causa d'invalidità e di malattie croniche (obesità, patologie cardiovascolari, diabete e tumori al colon e al seno) e comporta enormi costi sociali: il costo annuale dell'inattività motoria è stato stimato tra i 220 e i 440 Euro a persona l'anno e costituisce, di fatto, una nuova tassa per l'intera comunità.

I dati epidemiologici, che si pongono alla nostra attenzione, da un'attenta valutazione dello stato nutrizionale delle nostre popolazioni, sono le

modificazioni dell'intake alimentare che associate al minor dispendio energetico hanno conseguenze ben note sulla salute. Leiberman sottolineava come questi fattori, assieme a quelli evolutivisti ed epigenetici, contribuiscono ad instaurare nell'uomo il "sovrappeso" quale ciclo legato all'iperalimentazione e all'inattività fisica (sindrome ipocinetica) Fig. 2. Migliorare lo stile di vita quindi, è un importante obiettivo di salute che richiede complesse strategie intersettoriali per riprogrammare non solo l'alimentazione ma anche l'ambiente sociale e l'attività lavorativa dell'uomo.

Resta il dato che i professionisti della salute, appartenenti alle più svariate discipline, si trovano di fronte a nuove sfide diagnostiche e terapeutiche che riguardano anche la valutazione del free-living dei loro pazienti nell'arco di una giornata o di più giorni. Una

Valutazione nutrizionale



Fig. 1. Valutazione dello stato nutrizionale nell'uomo.

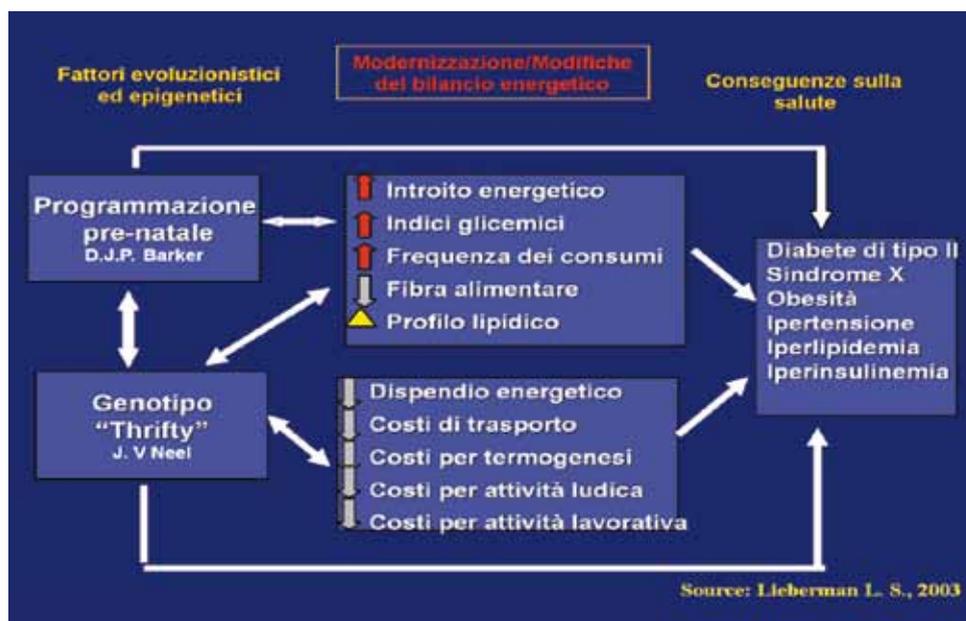


Fig. 2. Modificazioni del bilancio energetico nell'uomo e conseguenze per la salute.

corretta analisi cronobiologica dello stile di vita dell'uomo permetterà, individuando i relativi cut/off delle sue attività motorie, del riposo, del suo sonno di:

- diagnosticare l'ipocinesia
- identificare le condizioni ipercinetiche (eccessi d'attività fisica, disturbi del comportamento alimentare, ecc.) e i loro effetti destabilizzanti (ipoglicemie, deperimenti ecc).
- riconoscere la disregolazione dell'orologio biologico dovuta ad incongruenze energetiche tra intake e consumi alimentari a riduzione delle ore di sonno o al turno lavorativo
- valutare le caratteristiche qualitative e quantitative del riposo e del sonno per i seguenti fini: riconoscere l'insonnia (dormire meno favorisce obesità e sindrome plurimetabolica) - riconoscere precocemente i soggetti con disperia notturna (OSAS).
- influenza della dieta sulla tolleranza alla turnazione lavorativa
- valutare la cronobiologia del dispendio energetico ai fini del riequilibrio nutrizionale del paziente
- prescrivere ad ognuno il giusto dosaggio d'attività moderata tale da recare benefici alla salute e alle capacità funzionali
- monitorare i livelli d'attività motoria con strumenti di misurazione che assicurino la standardizzazione dell'attività motoria e la ripetibilità

della misurazione nel tempo, in modo da poter coinvolgere e motivare il paziente al cambiamento e poter indirizzare e pianificare la prescrizione motoria e la sua verifica nel tempo.

Oggetto della presente comunicazioni sarà anche la presentazione di un nuovo software d'elaborazioni dati dal polisensore Sensewear Armband, Cronolife® frutto di tre anni di ricerca. Cronolife® consente di individuare il Livello d'Attività Fisica (LAF) e di fornire indici di caratterizzazione motoria che valutano obiettivamente il quadro iniziale e permettono di stabilire l'utilità o meno della prescrizione motoria, consentendo di definirne la posologia, di monitorizzarne gli effetti e di valutarne l'efficacia o il riscontro di sottodosaggi o di sovradosaggi.

Diventa quindi di fondamentale importanza saper cogliere, nelle metodiche che gli specialisti hanno a disposizione, i relativi vantaggi e svantaggi nel valutare e monitorare sia lo stato nutrizionale sia lo stile di vita dei nostri pazienti, e i relativi protocolli terapeutici.

Bibliografia

- 1) Gibson RS. (1990) Principles of nutritional assessment. Oxford University Press. Oxford
- 2) Battistini N, Bedogni G (2007): Composizione corporea: modelli analitici di valutazione. In: Mariani Costantini A., Cannella C., Tomassi G., ed. Fondamenti di Nutrizione Umana. Il Pensiero Scientifico.
- 3) Malavolti M., Pietrobelli A., Dugoni M., Poli M., Romagnoli E., De Cristofaro P., Battistini N.C. : A new device for measuring resting energy expenditure (REE) in healthy subjects. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, 2007;17:338-343.
- 4) Sjostrom M et al. Health-enhancing physical activity across European Union countries: the Eurobarometer study. *Journal of public health*, 2006;14(1):1-10.
- 5) Trost SG et al. Correlates of adults' participation in physical activity: review and update. *Medicine and Science in Sport and Exercise*, 2002;34(12):1996-2001
- 6) The world health report 2002. Reducing risks, promoting healthy life. Geneva, WHO, 2002.
- 7) Caspersen C, Powell K, Christensen G. Physical activity, exercise and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Reports*, 1985;100:126-131.
- 8) Esparza J, Fox C, Harper IT, Bennet PH, Schulz LO, Valencia ME e Ravussin E: Daily energy expenditure in Mexican and USA Pima Indians: low physical activity as a possible cause of obesity. *International Journal of Obesity*, 2000;24:55-59.
- 9) Global Physical Activity Surveillance. Geneva, WHO, 2006 sito <http://www.who.int/chp/steps/GPAQ/en/index.html> .
- 10) Di Pietro L, Dziura J e Blair SN. Estimated change in physical activity level (PAL) and prediction of 5-year weight change in men: the Aerobics Center Longitudinal Study. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2004;28:1541-1547.
- 11) Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA*, 1995; 73:402-407.
- 12) Lieberman LS. Dietary, Evolutionary, and Modernizing Influences on the Prevalence of Type-2 Diabetes. *Annual Review of Nutrition*. 2003;23:345-377
- 13) Saris WHM, Blair SN, van Baak MA, Eaton SB, Davies PSW et al. How much physical activity is enough to prevent unhealthy weight gain? Outcome of the IASO 1st Stock Conference and Consensus Statement. *Obesity Reviews*, 2003;4:101
- 14) De Feo P e Stocchi V. Physical activity for the treatment and prevention of metabolic syndrome. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, 2007;17:327-331.
- 15) WHO sito <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/pa/en/index.html>
- 16) Blair SN, La Monte MJ, Nichaman MZ. The evolution of physical activity recommendation: how much is enough? *Am J Clin Nutr*, 2004;79:913-920.
- 17) Levine JA, Schlessner SJ, Jensen MD. Energy expenditure of non-exercise activity. *Am J Clin Nutr*. 2000;72:1451-1554.
- 18) Walker KZ, Piers LS, Putt RS, Jones JA, O'Dea K. Effects of regular walking on cardiovascular risk factors and body composition in normoglycemic women and women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:555-61

MètaDieta®

Sistema avanzato per l'anamnesi alimentare e l'elaborazione di prescrizioni dietetiche personalizzate



Lo specialista, dal suo pc, imposta una prescrizione dietetica personalizzata con MètaDieta® e la invia per via telematica al cellulare del paziente con tutte le immagini dei piatti prescritti



MètaDieta® nasce dalla nostra continua ricerca e consolidata esperienza in ambito medico nella realizzazione di soluzioni utili ed innovative. La costante collaborazione con esperti operatori in campo nutrizionale, unita all'attenzione per le esigenze della dietetica ambulatoriale, ci hanno permesso di mettere a punto un sistema avanzato di gestione dell'indagine alimentare e di elaborazione di diete personalizzate.

 **MètaDieta**® è stato ideato per seguire l'utente ovunque grazie alla totale portabilità dei dati

L'intero Software risiede su un pen-drive USB protetto e può essere eseguito su qualsiasi personal computer, fisso o portatile, su cui sia presente il sistema operativo Windows 2000, Me, XP, Server 2003, Vista. Tale caratteristica consente il salvataggio delle diete direttamente sul supporto hardware USB, assicurando all'Utente una totale portabilità ed una assoluta riservatezza dei dati.



Diario Alimentare Interattivo

Nuovo sistema di Telemedicina su telefono cellulare



Il paziente, grazie ad un software inserito nel telefono cellulare, riceve la dieta prescritta tramite SMS o GPRS. Il cellulare mostrerà le fotografie degli alimenti consigliati dal dietologo: qualità, porzioni, sostituzioni.

Il paziente non deve pesare gli alimenti ma solo selezionare la foto della porzione consumata, registra in tempo reale gli alimenti consumati, accettando o meno quelli proposti dalla prescrizione.

Se il paziente consuma alimenti e/o quantità diversi da quelli prescritti, il DAI propone una correzione nella quantità degli alimenti rimanenti, riequilibrando gli apporti nutrizionali e calorici dell'intera giornata.



La struttura aperta e flessibile del software, la scientificità dei contenuti, il supporto fotografico degli alimenti e la completa portabilità dei dati, ne consentono l'utilizzo in ogni ambito: dall'ambulatorio dietetico ospedaliero, allo studio del professionista, dall'azienda di ristorazione, all'ambito didattico-universitario. **MetaDieta®** può essere di fatto impiegato in progetti di ricerca e nelle indagini epidemiologiche su vasta scala, per raccogliere e studiare usi ed abitudini alimentari della popolazione.

Per ulteriori informazioni può contattarci al **Numero Verde 800 161622** - gratuito da rete fissa - o scrivere all'indirizzo di posta elettronica: metadieta@meteda.it



Me.Te.Da. S.r.l.

Via Silvio Pellico, 6 - 63039 San Benedetto del Tronto (AP) Tel. +39 0735 783021 - Fax +39 0735 83887
metadieta@meteda.it - www.meteda.it

Gli acidi grassi essenziali omega-3 influenza sull'organismo e nuove prospettive terapeutiche

GIUSEPPE CARAMIA

Azienda Ospedaliera Specializzata
Regionale Materno Infantile "G. Salesi"
Ancona.

Gli acidi grassi essenziali (AGE), l'acido linoleico (AL), capostipite della serie omega-6, e l'acido alfa-linolenico (ALA), capostipite della serie omega-3, sono stati scoperti da Burr e Burr nel 1929 e sono stati così denominati in quanto indispensabili per la salute dell'uomo che, non essendo in grado di sintetizzarli, li deve introdurre con i grassi animali e vegetali contenuti nella carne, nel pesce, nel latte, nei formaggi, nella frutta secca, negli oli ecc.⁽¹⁾.

Successivamente è emerso che tutte le cellule contengono gli AGE e che dall'AL deriva l'acido gamma-linolenico (GLA), il diomogammalinolenico (DGL) e l'acido arachidonico (AA), mentre dall' ALA deriva l'acido eicosapentaenoico (EPA) e il docosaesaenoico (DHA) e quindi altri acidi grassi polinsaturi a lunga catena (LCPUFA) indispensabili alla struttura e alla funzionalità di tutte le cellule.

Nell'evolvere delle conoscenze è emerso che i LCPUFA, in particolare l'AA, l'EPA e il DHA, del sangue materno vanno incontro nella placenta ad un processo di "biomagnificazione" in quanto il contenuto di tali acidi grassi nel sangue che dalla placenta va al cordone ombelicale e quindi al feto è molto maggiore, quasi il doppio, rispetto a quello del sangue materno che giunge alla placenta. Tutto ciò si giustifica con il fatto che il feto ha un enorme bisogno di tali sostanze per la

**Gli LCPUFA sono
indispensabili anche
dopo il parto, per la crescita
della ghiandola mammaria e per
l'allattamento e, nel neonato,
per lo sviluppo auxologico e del
cervello, come è evidenziato
dal rapido accrescimento della
circonferenza cranica**

crescita ottimale di tutto l'organismo e delle sue strutture nervose. L'AA è infatti importante per la crescita del feto e dell'organismo

in genere mentre il tessuto nervoso è particolarmente ricco di DHA. Gli LCPUFA sono indispensabili anche dopo il parto, per la crescita della ghiandola mammaria e per l'allattamento e, nel neonato, per lo sviluppo auxologico e del cervello, come è evidenziato dal rapido accrescimento della circonferenza cranica⁽²⁻⁵⁾. Infatti oltre il 60% del peso del cervello (il 3-5% del peso secco) è costituito da acidi grassi essenziali e la maggior parte degli LCPUFA omega-3 presenti nel corpo si trova nel cervello. In tale organo, mentre l'acido eicosapentaenoico (EPA) è poco rappresentato, il suo derivato acido docosaesaenoico (DHA) è quello più abbondante e concentrazioni molto elevate si trovano anche nella retina, nelle sinapsi, nei mitocondri e negli organi genitali⁽⁶⁻⁹⁾. Il DHA svolge un ruolo centrale nelle sinapsi per la trasmissione dell'impulso nervoso, nella retina per ricevere gli stimoli visivi, nei mitocondri è essenziale per il loro funzionamento e per produrre ATP, sostanza chimica energetica vitale. Per tali motivi, l'apporto adeguato con la dieta è importante per la neurogenesi, per la

maturazione delle capacità visive e dei neurotrasmettitori^(8,9).

A partire dagli anni '50 del secolo da poco concluso è stato evidenziato il potenziale benefico effetto dell'olio di pesce sull'eczema atopico, sull'ipercolesterolemia, sull'artrite⁽¹⁰⁻¹²⁾ e, all'inizio degli anni '70, alcuni ricercatori danesi hanno constatato che gli Esquimesi presentano una minor frequenza di malattie cardiache, nonostante la loro dieta sia ricca di grassi. Per tale motivo è stato condotto uno studio su 130 Esquimesi della costa nord occidentale della Groenlandia, dal quale è emerso un quadro caratterizzato da ridotti livelli di colesterolo, di trigliceridi, di lipoproteine a bassa densità (LDL) e, nei maschi, un aumento di quelle ad alta densità (HDL). Confrontando i dati ottenuti con quelli di Esquimesi che risiedevano in Danimarca è emerso che l'unica differenza fra i due gruppi era nella dieta, in quanto quelli che vivevano in Danimarca assumevano molti acidi grassi polinsaturi omega-6 che avevano sostituito gli omega-3^(13,14). Tale fenomeno è stato poi rilevato anche in alcune popolazioni Giapponesi che assumono notevoli quantità di pesce, confermando l'importanza del contenuto di omega-3 della dieta⁽¹⁵⁾. Queste prime osservazioni hanno portato numerosi studiosi ad utilizzare gli AGE, ed in particolare gli LCPUFA omega-3, in varie condizioni patologiche, cercando di approfondire i meccanismi attraverso i quali si

ottengono a volte risultati di un certo rilievo sia negli animali da esperimento che nell'uomo. Attualmente si ritiene che l'effetto benefico degli omega-3 sia in rapporto alla loro incorporazione nelle membrane fosfolipidiche delle cellule^(16,17). Questo dà luogo alla produzione della serie 1, 2, 3 di eicosanoidi, di prostaglandine, di trombossano, di leucotrieni, di lipossine e di resolvine attraverso l'intervento delle cicloossigenasi e delle lipossigenasi. Gli eicosanoidi prodotti dagli acidi grassi omega-6 e omega-3 sono inoltre coinvolti nella regolazione dei processi infiammatori, nella aggregazione piastrinica e nella vasocostrizione/dilatazione⁽¹⁶⁻¹⁹⁾. Poiché l'AA e l'EPA competono nell'utilizzo degli enzimi delta desaturasi, ciclossigenasi e lipossigenasi, un rapporto ottimale nella dieta fra i due AGE è determinante per lo stato di salute del soggetto anche alla luce del fatto che l'AA ha una più potente azione infiammatoria e pro-aggregante rispetto all'azione inibente dell'EPA⁽¹⁸⁾.

DHA e sistema nervoso

Il sistema nervoso dei mammiferi è molto ricco di PUFA, AA e DHA, che, non essendo in grado di sintetizzarli, deve introdurli dall'esterno come tali o sotto forma dei loro precursori, Al e ALA, e trasportarli quindi in ogni singola cellula del parenchima. Per tali motivi un loro apporto mutato altera le funzioni cellulari a molteplici livelli.



Numerosi studi, condotti anche sulle scimmie, hanno evidenziato che uno scarso apporto di DHA durante la gravidanza è associato nei figli ad un rallentato sviluppo delle loro capacità motorie e di orientamento per una rallentata maturazione di tali abilità, della capacità visiva, con un alterato elettroretinogramma, dell'attenzione, con una più lenta maturazione cerebrale, della performance, con comportamenti stereotipati e di una spiccata impulsività e reattività⁽²⁰⁻²³⁾. La supplementazione di DHA ha invece determinato un aumento dei livelli di DHA materno ed un miglioramento delle prestazioni cognitive e comportamentali dei figli^(21,22,24). Un simile comportamento è stato riscontrato nei ratti nei quali erano stati evidenziati bassi livelli di noradrenalina e dopamina nella corteccia cerebrale (ippocampo) striato ed è stato evidenziato un deficit nell'acquisizione della memoria e delle capacità olfattive^(25,26). L'alterato



comportamento è collegato ad una anomala funzione dopaminergica e, nel ratto molto giovane, una diminuzione di DHA è responsabile di comportamenti anomali collegati alla ridotta azione della dopamina⁽²⁷⁾. È stato infatti evidenziato che il DHA influenza lo sviluppo dei sistemi dopaminergico, colinergico, gamma-amino-butirrinergico e serotoninergico e che la carenza di DHA può influenzare negativamente tali meccanismi di neurotrasmissione anche riducendo il numero di neuroni⁽²⁸⁻³²⁾. Vi sono inoltre sempre più elementi che nel ratto indicano l'esistenza, per alcuni sistemi di neurotrasmettitori, di periodi particolarmente sensibili o critici perché anche minime riduzioni di DHA nel cervello determinino

effetti sui sistemi dopaminergico e serotoninergico che non sono reversibili, dopo il divezzamento, aumentando l'apporto di DHA^(27,31,33). Nell'uomo importanti indagini hanno rilevato che, in particolare nel cervello, durante la vita fetale vi è uno scarso contenuto di DHA fino al terzo trimestre di vita intrauterina, contenuto che aumenta in maniera notevole nell'ultimo trimestre e, dopo la nascita, nei primi mesi di vita del bambino, facendo ipotizzare, come avviene negli animali da esperimento, che tale fenomeno potrebbe essere limitato nel caso in cui vi fosse una scarsa disponibilità di DHA nella madre durante la gestazione e nel latte materno dopo la nascita⁽³⁴⁻³⁶⁾.

Il livello di AGE nella madre è pertanto determinante, nel periodo cruciale della vita fetale e del primo allattamento, in quanto da un suo corretto equilibrio dipende, fin dai primi momenti della vita, la possibilità delle conversioni soprattutto in AA e DHA ed il loro utilizzo per la neurogenesi e per i fabbisogni plasmatici e metabolici del nuovo organismo⁽³⁴⁻³⁶⁾. A conferma di ciò, al riscontro autoptico, il cervello di bambini allattati al seno contiene quantità di DHA che sono in rapporto con lo stato materno di DHA e, comunque, maggiori rispetto a quelli alimentati con formule senza DHA^(34,35,37,38). Alti livelli di DHA si associano invece a una mielinizzazione e trasmissione sinaptica più veloce, con apprendimento più rapido ed ottimale

maturazione dell'ippocampo, struttura deputata anche a favorire la memoria ed i processi intellettivi⁽³⁹⁾.

Questi dati e quelli di numerosi altri studi in ambito animale sulla funzione elettrofisiologica corticale e sui sistemi di neurotrasmettitori, fanno ipotizzare che vi possano essere similitudini per quanto riguarda l'importanza della assunzione dell'AL, dell'ALA e/o del DHA durante la gravidanza e l'allattamento e, molto verosimilmente, anche l'esistenza di periodi o finestre critiche per collegare la presenza e l'accumulo di DHA con lo sviluppo dei sistemi di neurotrasmettitori nel periodo fetale e neonatale dell'uomo⁽⁴⁰⁾. Il ruolo determinante del DHA nella neurogenesi fa intravedere che gli effetti dannosi, secondari ad un apporto inadeguato di DHA nelle fasi critiche della gestazione e dell'allattamento, sono di gran lunga più gravi che in altri periodi⁽⁹⁾. A conferma di ciò, il massimo sviluppo delle ramificazioni dendritiche e delle sinapsi, che sono ricche di DHA, si realizza dalla 34^o settimana al secondo anno di vita, dando luogo allo stabilirsi di connessioni ad un ritmo impressionante⁽⁴¹⁾.

Da una ricerca condotta per valutare la funzionalità visiva tridimensionale in 435 bambini dell'età di 3,5 anni, nati a termine e allattati al seno per 4 mesi o con le comuni formule, è emerso che i bambini allattati al seno le cui madri avevano mangiato pesce o assunto olio di pesce durante la gravidanza, avevano statisticamente una funzionalità visiva

tridimensionale migliore, rilievo che era anche in rapporto al contenuto di DHA nel sangue materno prenatale⁽⁴²⁾. Un'altra indagine è stata condotta in Inghilterra sui figli di circa 12 mila gestanti valutando lo sviluppo cerebrale, i livelli cognitivi e comportamentali fra i sei mesi e gli otto anni in relazione al consumo settimanale materno di pesce. È così emerso che l'apporto inferiore a 340 g settimanali di pesce (quantità massima consigliata nel 2004 negli USA per evitare i rischi da intossicazione di metilmercurio, composto a volte presente soprattutto nei grossi pesci) era associato ad un aumentato rischio, per i figli, di essere nella fascia con i punteggi inferiori per il quoziente d'intelligenza verbale, con un maggior rischio di livelli sub-ottimali per comportamenti come emotività e attività, capacità motorie, comunicativa e di socializzazione rispetto ai figli di donne con apporti più elevati^(43,44). Tanto minore è stato il consumo di pesce (nel 12% delle mamme il consumo era addirittura assente), tanto peggiori sono risultate le prestazioni, mentre queste sono state progressivamente migliori nei figli le cui madri avevano assunto quantità di pesce superiori anche ai 340 g (23%)⁽⁴³⁾. Uno studio condotto nel Massachusetts su 341 coppie madre-figlio, per valutare la presenza di mercurio nei globuli rossi delle madri e le capacità intellettive nei bambini, ha evidenziato che una maggiore assunzione di pesce da parte

delle madri durante la gravidanza si associava con un migliore sviluppo cognitivo-intellettuale nei figli all'età di 3 anni⁽⁴⁵⁾.

Uno studio del Danish National Birth Cohort su 25.446 coppie madre-figlio ha evidenziato che quanto maggiore è stata l'assunzione di pesce in gravidanza e la durata dell'allattamento, tanto maggiore è stato lo sviluppo intellettuale dei rispettivi figli a 18 mesi. Anche l'alimentazione al seno fino a 10 mesi si è associata ad un miglior sviluppo neuropsichico rispetto all'alimentazione al seno per un solo mese, per cui l'assunzione di pesce da parte della madre durante la gravidanza e l'allattamento seno del figlio sono risultati, indipendentemente, associati ad un migliore sviluppo neuropsichico⁽⁴⁶⁾.

Mentre alcuni studiosi hanno focalizzato le loro ricerche sullo sviluppo delle capacità visive e neuro-psico-comportamentali in gruppi di bambini le cui madri hanno assunto diverse quantità di pesce, altri hanno voluto verificare l'effetto della somministrazione di DHA alle madri in gravidanza.

Da uno studio in doppio cieco contro placebo che ha coinvolto cento donne gravide è emerso che la somministrazione di DHA (200mg/die) dalla 15° settimana di gestazione fino alla fine, non ha modificato nei neonati a termine la maturazione dei potenziali visivi evocati e nemmeno i

livelli di DHA nel sangue del cordone ombelicale. Tuttavia i soggetti con livelli di DHA più elevati nel plasma e nei globuli rossi, presentavano, a 50 e 66 settimane di vita, un tempo di latenza più breve, evidenziando così una influenza sulla maturazione dell'apparato visivo centrale, anche nei neonati a termine, che in condizioni normali ricevono dalla madre le quantità di DHA necessarie al loro organismo⁽⁴⁷⁾.

Uno studio randomizzato in doppio cieco che ha coinvolto 590 donne ha evidenziato che la somministrazione alla madre di 10 ml olio di fegato di merluzzo contenente 1.183 mg di DHA/10 ml, 803 mg di acido eicosapentaenoico (20:5 n-3)/10 ml, dalla 18 settimana di gravidanza al terzo mese di allattamento determina a 4 anni, ai test dell'intelligenza, un migliore sviluppo mentale⁽⁴⁸⁾. Tale riscontro è stato confermato, negli stessi bambini, a 7 anni di età per le funzioni cognitive, elemento importante per il loro futuro, senza però modificare in maniera significativa il quoziente intellettuale globale. Non è stata invece rilevata alcuna significativa influenza sull'indice di massa corporea (BMI) come da alcuni prospettato e temuto⁽⁴⁹⁾.

Negli USA e in Canada l'assunzione di DHA, prima e durante la gravidanza, è notoriamente inferiore al fabbisogno per cui, con uno studio randomizzato in doppio cieco contro placebo, si è voluto verificare in 30 donne gravide

l'eventuale effetto dell'apporto di DHA e della aumentata concentrazione del DHA nella madre sulla maturazione dell'apparato visivo dei loro figli a 4 e 6 mesi dopo la nascita. È così emerso che la somministrazione di tale composto favorisce la maturazione del sistema visivo⁽⁵⁰⁾.

Gli stessi autori hanno condotto uno studio in doppio cieco contro placebo randomizzato in 29 donne durante la gravidanza alle quali sono stati somministrati, dalla 24 settimana di gestazione, 300 mg di DHA fino al parto. A nove mesi i test eseguiti volti ad indagare l'intelligenza e la capacità di risolvere i problemi, hanno evidenziato miglioramenti statisticamente significativi sulla capacità di risolvere i problemi ma non sugli aspetti relativi alla memoria⁽⁵¹⁾. Gli effetti benefici di una maggiore concentrazione di DHA nel sangue del cordone ombelicale sono stati confermati da altri studiosi che hanno evidenziato un effetto positivo anche sulla durata fisiologica della gravidanza, sulle capacità cognitive e motorie e una migliore acutezza visiva a 6 e 11 mesi in 109 bambini del Quebec artico, sottolineando l'importanza di tale composto durante l'ultimo trimestre di gestazione, epoca in cui si realizzano e si avviano a maturazione le sinapsi⁽⁵²⁾.

I LCPUFA, che svolgono un ruolo strutturale e funzionale di primo piano, si accumulano in notevoli quantità nel sistema nervoso nei momenti

particolarmente sensibili del massimo sviluppo prenatale e perinatale. Per questo motivo alcuni ricercatori hanno voluto valutare l'eventuale ruolo della concentrazione di AA e DHA nel sangue del cordone ombelicale sulle capacità e attività motorie di 306 bambini nati a termine e giunti all'età di 7 anni. L'attività motoria è stata valutata quantitativamente e qualitativamente con il Maastricht Motor Test (MMT). Dall'indagine è emerso che vi è una significativa correlazione positiva fra la concentrazione di DHA nel sangue del cordone ombelicale, che può essere influenzata dalla dieta materna durante la gravidanza, e l'abilità e qualità dei movimenti a 7 anni di vita, che molto verosimilmente potrebbe persistere negli anni successivi⁽⁵³⁾.

Questo suggerisce che livelli più elevati di DHA nel sangue del cordone ombelicale riflettono la quantità di DHA trasferito al feto e la sua localizzazione nel cervello e nei vari tessuti durante la vita fetale, periodo particolarmente sensibile che sembra programmare, per gli anni a venire, lo sviluppo neuro-psico-motorio del bambino.

Altri ricercatori, allo scopo di verificare se vi può essere nelle donne un deficit di DHA tale da condizionare lo sviluppo dei figli, hanno condotto un'indagine randomizzata in doppio cieco contro placebo su 135 gravide e sui loro figli nati a termine ed allattati al seno. A 67 donne sono stati somministrati 400mg di DHA dalla 16 settimana di

gestazione fino al parto ed a 68 donne del gruppo placebo olio di mais per un uguale periodo. È stato dosato il DHA nei globuli rossi delle gravide alla 16 ed alla 36 settimana di gestazione ed a 60 giorni di vita dei rispettivi neonati è stata valutata la capacità visiva distinguendoli in due gruppi: maschi e femmine. Dall'indagine è emerso che le donne canadesi presentano livelli ematici bassi di DHA e alti di omega-6, indice di pratiche dietetiche non corrette e a rischio durante la gravidanza, in quanto i figli delle donne con bassi livelli di DHA hanno presentato maggiori probabilità di una immaturità nella capacità visiva rispetto a quelli le cui madri, in uguali condizioni di partenza, hanno assunto il DHA confermando così l'utilità della supplementazione anche se sono emerse differenze fra i due sessi⁽⁵⁴⁾. Uno studio randomizzato in doppio cieco è stato condotto, dalla 20^o settimana di gestazione fino al parto, su 33 donne gravide che hanno ricevuto olio di pesce contenente 2,2 g di DHA e 1,1 g di EPA al giorno e su 39 del gruppo di controllo che hanno ricevuto olio d'oliva. A 2 anni e mezzo, i figli delle donne che hanno assunto l'olio di pesce non hanno evidenziato effetti avversi mentre hanno presentato, ai vari test, uno sviluppo cognitivo migliore che è risultato correlato ai livelli di EPA e DHA nel sangue del cordone ombelicale e inversamente correlato a quelli dell'AA⁽⁵⁵⁾.

Il DHA nel latte per il neonato

Da quanto sopra riportato risulta evidente e assodato, per lo sviluppo neuro-psico-comportamentale dei mammiferi, il ruolo di adeguati livelli di DHA nella madre, in seguito all'assunzione di pesce o di DHA durante la gravidanza e l'allattamento, per incrementare tali livelli nel sangue del feto e poi nel latte materno. In questa ottica il contenuto di DHA nel latte di donna assume una notevole importanza anche se presenta notevoli variazioni a livello mondiale e rispecchia le abitudini alimentari delle mamme, dato che le donne di popolazioni che assumono molto pesce hanno un più alto contenuto di DHA nel latte^(40,56,57). A conferma di ciò il più alto contenuto di DHA nel latte è stato riscontrato in quello di donne cinesi (2,8% del totale degli acidi grassi) che assumono quantità enormi di pesce, mentre è alquanto basso nel latte delle mamme degli USA (minore dello 0,2% del totale degli acidi grassi) ed ancora più basso in quello di vegetariane vegane (0,05%) che non assumono prodotti di origine animale^(40, 58). Va però tenuto presente che altri fattori possono intervenire, quali la variabilità genetica materna per sintetizzare il DHA, in particolare durante la gravidanza per l'azione di estrogeni che aumenterebbero tale sintesi, di trasferirlo al feto, il fumo di sigarette che li farebbe diminuire ecc.^(40, 58-60). In considerazione dei risultati ottenuti da molti studi, e, soprattutto per il

nato pretermine, del fatto che viene a mancare del tutto la significativa quantità di DHA che nell'ultimo trimestre di vita fetale è pari a 50- 70mg/die di DHA, nonché con l'allattamento la mamma passa al lattante 80mg di DHA per ogni litro di latte, dal 1999 l'International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids and World Association of Perinatal Medicine Dietary Guidelines Working Group ha raccomandato di inserire nei lattati per i nati pretermine e a quelli termine quando viene a mancare il latte materno, l'EPA e/o il DHA. Dal 2001, la FDA ha autorizzato la commercializzazione di tali lattati⁽⁶¹⁻⁶³⁾. Sono seguite numerose proposte e consensi fino alle recenti

**Risulta evidente e assodato,
per lo sviluppo neuro-psico-
comportamentale dei mammiferi,
il ruolo di adeguati livelli
di DHA nella madre, in seguito
all'assunzione di pesce
o di DHA durante la gravidanza
e l'allattamento, per incrementare
tali livelli nel sangue del feto
e poi nel latte materno.**

raccomandazioni e linee guida del 2008, che hanno confermato tali indicazioni anche se una Cochrane nel 2004 non aveva trovato un rapporto significativo fra la supplementazione

di DHA (da 0.1 del% del peso totale dei lipidi, a 0.36% di DHA) e una migliore funzionalità visiva e/o sviluppo e, successivamente, in altri studi, anche sulle acquisizioni motorie del lattante⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾.

Sempre nel 2008, poco prima della pubblicazione delle suddette raccomandazioni e linee guida, sono comparse in letteratura due review della Cochrane, una riguardante i possibili vantaggi derivati dalla supplementazione degli LCPUFA nei lattati per i nati pretermine e l'altra per i neonati a termine^(67,68).

Quella riguardante il pretermine ha considerato validi e preso in esame 15 studi randomizzati controllati comparsi in letteratura prima del Febbraio 2007⁽⁶⁷⁾.

Per quanto riguarda la funzionalità visiva, dopo il primo anno si è fatto ricorso al test di Teller o Lea Acuity in otto studi, ai potenziali visivi evocati (VEP) in sei, all'elettroretinogramma in due. La maggior parte degli studi non avrebbe evidenziato differenze significative fra i trattati ed i controlli e lo stesso risultato sarebbe emerso per quanto riguarda lo sviluppo neuro-psico-motorio. Anche lo sviluppo auxologico, che è stato ipotizzato subire una riduzione per la carenza di AA quando la supplementazione degli omega-3 non viene associata a quella degli omega-6, non ha evidenziato significativi effetti negativi o positivi. Infine non sono stati segnalati effetti avversi in seguito alla

somministrazione degli omega-3. Gli autori concludono che, oltre al tentativo di mimare nella composizione il latte materno, non vi sarebbero significative evidenze scientifiche per supplementare i latti destinati ai pretermine anche se fanno presente che sono stati presi in esame prematuri sani, che la metodologia, la dose, l'origine degli omega-3 e la composizione dei latti usati come controllo era diversa nei vari studi.

La review per valutare i vantaggi della supplementazione degli LCPUFA nei latti da somministrare ai neonati a termine rispetto ai comuni latti normalmente usati ha considerato validi 14 studi randomizzati controllati nel periodo dal 1980 alla fine del 2006 per un totale di 1719 bambini⁽⁶⁸⁾. Per quanto riguarda l'acutezza visiva, in cinque studi sono stati usati i potenziali evocati visivi. Solo tre studi hanno riportato un parziale vantaggio dalla supplementazione ma, nel complesso, i risultati sono stati inconsistenti. Due gruppi di ricercatori hanno ottenuto qualche effetto sullo sviluppo neurologico e nessuno ha messo in luce effetti sullo sviluppo uditivo. Gli autori pertanto dai dati a loro disposizione non sono riusciti a mettere in luce effetti positivi dalla

supplementazione dei latti con i LCPUFA⁽⁶⁸⁾.

Vari autori però ricordano che il cervello dell'uomo accumula il DHA nel terzo trimestre di gravidanza e dopo la nascita in rapporto alla disponibilità di tale sostanza durante la gravidanza



e l'allattamento, come evidenziato da reperti autoptici e da dosaggi nei globuli rossi di bambini alimentati al seno o con le comuni formule arricchite con DHA, e che tali reperti si associano, in caso di adeguate quantità o di deficit di DHA, a precisi aspetti clinici neuro-psico-comportamentali confermati anche da riscontri ottenuti su scimmie e vari animali da esperimento^(20-23,34-38,40,69-71). A ulteriore conferma di ciò una dieta ricca o povera in AL riduce o aumenta l'accumulo di DHA nell'animale da esperimento lattante⁽⁷²⁾.

Viene pertanto prospettata l'ipotesi che i ridotti o assenti benefici riscontrati alla somministrazione del DHA a neonati pretermine e a termine siano da imputare a variabilità genetica o a dosi e/o combinazioni di LCPUFA non adeguate nei latti per lattanti, o allo scarso contenuto di DHA nelle madri, cosa ad esempio confermata dal contenuto di DHA <03% nel latte delle mamme degli USA (per cui, proprio a causa di tale basso valore, alcuni raccomandano la somministrazione di DHA alle madri o al bambino), o alla casistica limitata, o a complicazioni mediche e/o a trattamenti nel pretermine o ad altri fattori che ancora ci sfuggono^(40,62,73,74).

Inoltre, aspetto non del tutto trascurabile, va rilevato che varie indagini, non avendo utilizzato i test ottimali per verificare i benefici della somministrazione del DHA a neonati pretermine ed a termine, possono aver ottenuto dati non sempre corrispondenti alla realtà^(40,71). Infatti, i test ottimali per la valutazione dello sviluppo cognitivo del neonato-lattante sono quelli che ricorrono a misure mirate quali la capacità visiva (test soggettivo ed elettrofisiologico), l'attenzione (durata dello sguardo, distraibilità) e la memoria (capacità di risolvere piccoli problemi ecc.) e non quelli che forniscono una valutazione globale quali il Bayley Scales of Infant Development, il Bayley Mental Developmental Index (MDI), e il Psychomotor Developmental Index

(PDI)^(23, 39, 40,71).

Le review che hanno preso in esame studi nei quali è stato valutato lo sviluppo dei lattanti ricorrendo a test di valutazione globale, possono, proprio per tale motivo, non aver rivelato significativi effetti benefici della somministrazione del DHA. Secondo alcuni invece se si confrontano studi che nella loro valutazione ricorrono a test mirati, emergono i benefici del DHA rispetto a quelli che comprendono solo le misure globali dello sviluppo^(23,39,40,52,67,68).

Questa discordanza di risultati e di pareri, che da origine ad appassionati dibattiti e stimoli ad ulteriori ed approfondite ricerche, richiama alla mente Aulo Gellio (125-166 d. C.) quando affermava “*veritas filia temporis*”: certamente ulteriori ed appropriate ricerche ci porteranno, in tempi più o meno brevi, la verità sul ruolo del DHA, da somministrare alla madre e/o al neonato, nello sviluppo psico-evolutivo e motorio del lattante e l'eventuale presenza di finestre critiche entro le quali può svolgere un effetto favorevole.

Gli omega-3: biologia e condizioni patologiche

L'effetto benefico degli acidi grassi omega-3 è stato ampiamente studiato ed i meccanismi attraverso i quali svolgono la loro azione sembrano essere collegati alla incorporazione nei fosfolipidi delle membrane cellulari che, con l'intervento degli

enzimi cicloossigenasi e lipossigenasi, determinano la produzione degli eicosanoidi della serie 3, prostaglandine 3, trombossano A₃, leucotrieni B₅, lipossine e resolvine⁽¹⁶⁻¹⁹⁾ (Tab. 1). Gli eicosanoidi prodotti dagli omega-6 ed omega-3 sono coinvolti nella regolazione dell'infiammazione, dell'aggregazione piastrinica e nella vasocostrizione/dilatazione. Sia l'EPA che l'AA hanno bisogno degli stessi enzimi, cicloossigenasi e lipossigenasi, per dar luogo alle rispettive vie metaboliche. L'AA produce però eicosanoidi infiammatori e pro aggreganti molto più potenti rispetto all'EPA, cosa particolarmente importante in considerazione del fatto che gli acidi grassi omega-6 sono molto più abbondanti nella dieta degli omega-3 (Tab. 1)^(18,19,70,75,76)

La constatazione che gli esquimesi, per la loro dieta a base di pesce, hanno un assetto lipidico più equilibrato, per cui vanno soggetti meno frequentemente a patologia cardiovascolare, e la scoperta del ruolo degli AGE e dei loro derivati nei processi infiammatori cronici ed immunitari, hanno dato luogo a numerosissimi studi e ad intraprendere tentativi terapeutici con composti omega-3 nelle patologie caratterizzate da aumento delle citochine pro infiammatorie quali l'aterosclerosi, l'artrite reumatoide, l'asma, la fibrosi cistica, il morbo di Crohn, la depressione maggiore, la colite ulcerosa, il lupus eritematoso, la psoriasi, la sclerosi multipla, ed anche

altre malattie autoimmuni, neoplasie ecc. ^(18,19,52,75-77).

È stato così evidenziato che i PUFA e i LCPUFA hanno importanti funzioni di trasporto del colesterolo con le lipoproteine ad alta densità (HDL) a bassa densità (LDL) e a densità molto bassa (VLDL), con le quali si lega formando degli esteri, portandolo nei vari parenchimi ed in particolare nel fegato e da questo all'intestino per essere eliminato⁽⁷⁸⁾.

Un incremento dei PUFA n-6 determina un aumento della lipemia, della trigliceridemia, della frazione di colesterolo legato alle VLDL, favorisce i processi ossidativi del colesterolo LDL e aumenta attraverso l'IL-6 le proteine della fase acuta: Proteina C Reattiva, fibrinogeno, alfa 1-chimotripsina, aptoglobina. Tutto ciò favorisce l'infiammazione a livello delle cellule endoteliali della parete dei vasi con attivazione del processo di aterogenesi, deposizione di materiale lipidico, formazione di cellule schiumose, decadimento della vascolarizzazione con ridotta ossigenazione dei vari parenchimi, ipertensione arteriosa, fattori tutti implicati nell'insorgenza della patologia aterosclerotica cardiovascolare e neuropsichica^(16,19, 79,80-82).

I PUFA n-3 invece riducono la sintesi, da parte del fegato, dell'apoproteina B, parte proteica che veicola le lipoproteine nel sangue, aumentano il catabolismo delle apolipoproteine in genere, abbassano il potenziale

aterogenico dell'iperlipemia, riducono la sintesi e l'ossidazione delle LDL modificando le loro caratteristiche chimico-fisiche, riducono il colesterolo VLDL ed aumentano quello HDL, favoriscono l'escrezione fecale del colesterolo, riducendo così il colesterolo totale, le frazioni LDL e le VLDL, riducono la sintesi epatica dei trigliceridi, la trigliceridemia, favoriscono l'apoptosi dei linfociti^(77,79,83-85).

Per tale motivo il pesce e l'olio di pesce, ricchi di LCPUFA n-3 (EPA e DHA), vengono usati per abbassare la concentrazione plasmatica di colesterolo, prevalentemente VLDL e LDL, e di trigliceridi, fattori da tempo noti come elementi di rischio cardiovascolare⁽⁸⁶⁻⁸⁹⁾.

Dosi di 2-4 g/die di EPA+DHA, sono richieste per ridurre i livelli elevati di trigliceridi dal 25 al 30%. Simili risultati sull'ipertrigliceridemia si possono ottenere con 1 g/die di DHA da solo o associato a EPA (totale 1,252 mg). Dosi di 4 g/die di EPA diminuiscono i trigliceridi del 23% in soggetti con modesta iperlipidemia. Dosi di 3g/die di DHA per 6 settimane riducono i livelli delle LDL^(19,76,83,90).

L'importante studio italiano GISSI, condotto su oltre 11.000 pazienti sopravvissuti ad infarto del miocardio⁽⁸⁶⁾ ha evidenziato che somministrando 1g/die di acidi grassi omega-3 associati all'aspirina, viene ridotto sia il rischio di aritmie sia di arresto cardiaco improvviso e quindi di

morte, evenienze alquanto frequenti nei post infartuati.

In caso di bassi livelli dietetici di EPA+DHA, vi è il rischio di arresto cardiaco, rischio che può essere prevenuto anche aumentando l'assunzione di pesce in quanto l'apporto di ALA più che essere elevato, dovrebbe essere bilanciato con l'AL e rappresentare lo 0,6-1% del totale delle calorie (circa 2 g/die nell'adulto) mentre l'AL non dovrebbe superare i 7 g/die^(87,91,92).

Questi e numerosi altri studi, hanno recentemente indotto l'American Heart Association a raccomandare il consumo di due porzioni di pesce alla settimana per soggetti senza patologia coronarica e almeno una porzione giornaliera per quelli con patologia coronaria. Per un'azione cardioprotettiva volta a ridurre la morte improvvisa o l'infarto miocardico, dovrebbe essere assunto almeno 1 g al giorno di EPA più DHA con proporzioni di EPA e DHA pari a quelle che si trovano normalmente in natura (3 per 2 circa) anche se la sola somministrazione di EPA risulta efficace nel ridurre i trigliceridi e benefica per la funzionalità cardiaca in soggetti giovani ed adulti^(87,93,94).

Dosi più elevate di 3-4g/die di omega-3 sarebbero invece necessarie per prevenire la tachicardia ventricolare e per cercare di ridurre la pressione arteriosa risultato che sarebbe secondario ad un riequilibrio fra l'azione vasoconstrittiva delle

prostaglandine e quella vasodilatoria della prostaciclina svolta soprattutto dal DHA (Tab. 1)^(76,83,90).

Da quanto ora riportato vi sono fondati motivi per ritenere che il benefico effetto dei PUFA, associati all'aspirina nel famoso studio GISSI in soggetti con patologia cardiovascolare, sia almeno in parte dovuto alla concomitante azione anti infiammatoria delle RvE1 e RvD1, attivate anche dall'aspirina (Tab. 1).

Nei soggetti con artrite reumatoide (AR) la somministrazione per os di olio di pesce o la somministrazione endovenosa di una emulsione di pesce contenente PUFA omega-3 ha portato ad un miglioramento delle condizioni cliniche della malattia con ad un netto miglioramento della sintomatologia (dolore, rigidità mattutina, stanchezza ecc)^(95,96). I benefici legati all'assunzione di olio di pesce nei pazienti affetti da AR mettono in evidenza la possibilità di utilizzare una terapia nutrizionale di supporto a quella farmacologica tradizionale e può portare ad un effettivo miglioramento della qualità della vita in chi è afflitto da una malattia invalidante quale l'AR⁽⁹⁷⁻⁹⁹⁾. Almeno 3 g/die sono necessari per ridurre la rigidità mattutina nell'artrite reumatoide o per ridurre la somministrazione giornaliera di FANS^(83,90,96).

Uno studio in doppio cieco controllato e randomizzato in soggetti di età compresa fra 10 e 15 anni affetti da asma, che vivevano tutti in un ambiente

tipo collegio-ospedale, assumevano gli stessi alimenti e si trovavano quindi nelle stesse condizioni sperimentali, ha confermato che la somministrazione di olio di pesce con dosi adeguate di acidi grassi n-3, riduce la sintomatologia e la risposta all'acetilcolina e migliora il quadro clinico. La cosa, secondo gli autori, sarebbe dovuta, almeno in parte, ad un riequilibrio del rapporto n-6/n-3 (100). A conferma di ciò, in ambito sperimentale, le lipossine con i loro analoghi e le protectine che sarebbero state riscontrate diminuite in corso di asma, hanno dimostrato un ruolo omeostatico anche nell'asma da intolleranza all'aspirina ed in quella steroide-dipendente (101-105)

La dieta a base di pesce ricca di omega-3 e anti ossidanti con ridotto apporto di sodio si è dimostrata utile nel ridurre l'asma da sforzo ed anche studentesse universitarie giapponesi affette da asma, allergia ai pollini, al gatto e al cane con wheeze e attacchi notturni hanno tratto beneficio dalla dieta a base di pesce (104,105)

Nei soggetti con fibrosi cistica, la somministrazione di acidi grassi omega-3 PUFA produce incorporazione nelle membrane dei neutrofilii, determina un effetto anti-infiammatorio riducendo la produzione di LTA4 da parte dell'AA dei neutrofilii e molto verosimilmente attraverso altri meccanismi non del tutto noti quali il blocco della secrezione di IL-8 e l'accumulo di neutrofilii nelle infezioni da

Pseudomonas aeruginosa dei topi fibrocistici (106-108). Secondo alcuni, in seguito alla carenza omeostatica delle lipossine, l'infezione batterica nell'apparato respiratorio dei soggetti con fibrosi cistica determina un eccesso di neutrofilii e di IL-8, l'esplosione infiammatoria, il danno tissutale e l'incapacità di eliminare i batteri dalla sede infettata (106,108,109).

A conferma di ciò, nel topo con infezioni delle vie aeree, la somministrazione di analoghi della



lipossina riduce l'accumulo di polimorfonucleati, aumenta quello dei linfociti e favorisce la guarigione delle infezioni da *Ps. aeruginosa* (107-109).

La somministrazione di DHA, carente nei soggetti con fibrosi cistica, migliora

le condizioni cliniche in quanto, da dati ottenuti al microscopio elettronico, si accumula nella membrana batterica e sembra potenziare l'azione antibatterica del lisozima contro lo *Ps. aeruginosa* (110).

Nel morbo di Crohn la somministrazione di olio di pesce contenente dosi adeguate di acidi grassi n-3, ha evidenziato una riduzione della frequenza delle ricadute con miglioramento del decorso della malattia sia in soggetti adulti sia in soggetti in età evolutiva (111).

In un recente studio in doppio cieco randomizzato e controllato contro placebo in soggetti in età pediatrica, la somministrazione di una miscela di acidi grassi omega-3 in capsule gastroresistenti associata a mesalazina, (5-ASA) è risultata efficace nel prolungare lo stato di remissione della malattia (111). Questo non solo per l'azione sinergica anti infiammatoria dei due composti nell'inibire alcuni punti chiave della cascata infiammatoria, come rilevato dagli autori, ma anche, a nostro modesto avviso ed in base alle ricerche più recenti, per l'importante azione delle Resolvine E e degli epimeri delle Resolvine E attivate dalla 5-ASA (16, 18). Nell'animale da

esperimento inoltre anche la RvE1 derivata dall'EPA, in particolare se somministrata con l'aspirina, è in grado di ridurre, con dosi nanomolari, per la sua potente attività antiinfiammatoria, la flogosi peritoneale e risolvere

la colite infiammatoria indotta sperimentalmente, simile al morbo di Crohn, facendo ipotizzare che la RvE1 o qualche derivato, potrebbe rappresentare una alternativa nelle terapie della patologia infiammatoria cronica dell'intestino quale il morbo di Crohn e la colite ulcerosa ^(112,113). Due recenti metanalisi in soggetti adulti affetti da morbo di Crohn trattati solo con dosi di omega-3 per mantenere lo stato di remissione non hanno però portato a risultati terapeutici significativi ^(114,115).

Il DHA, particolarmente abbondante nel sistema nervoso centrale, ha indotto numerosi ricercatori a condurre indagini sui rapporti con la patologia neuropsichiatrica anche se non è nota nemmeno la sua funzione nella normale attività dei neuroni.

Da tali studi è emerso che bassi livelli serici di DHA ed alti livelli di LCPUFA n-6 si associano a varie condizioni patologiche neuropsichiatriche quali deficit di attenzione, iperattività, aggressività, malattia di Alzheimer, malattia di Parkinson, schizofrenia, depressione maggiore, suicidio ecc ^(4,81,116).

Un equilibrio nella dieta dei PUFA e degli LCPUFA e livelli serici adeguati di DHA sono indispensabili anche alle cellule nervose per la produzione e la liberazione di due importanti neurotrasmettitori, la serotonina e la dopamina. Un deficit di DHA da luogo

ad una alterazione della membrana dei neuroni che alterano l'equilibrio di serotonina, norepinephrina e dopamina, concorrendo a dar luogo alla depressione e ai disturbi cognitivi. Infatti tali sostanze regolano il flusso delle informazioni trasmesse tra le cellule nervose nel momento in cui attraversano la sinapsi e, se non raggiungono livelli adeguati, rallentano vistosamente la trasmissione delle informazioni ^(79, 83). Ne deriva che quando i livelli della serotonina sono

Quando i livelli della serotonina sono bassi, è più probabile che si abbiano stati depressivi o comportamenti violenti; quando invece cala la dopamina, diventa più probabile la comparsa della malattia di Parkinson o disturbi dell'attenzione con ridotta capacità di concentrarsi sui compiti immediati.

bassi, è più probabile che si abbiano stati depressivi o comportamenti violenti; quando invece cala la dopamina, diventa più probabile la comparsa della malattia di Parkinson o disturbi dell'attenzione con ridotta capacità di concentrarsi sui compiti immediati ^(79, 81,83,116).

L'EPA invece è particolarmente importante nell'equilibrio del sistema immunitario riducendo l'AA dalle membrane e i mediatori lipidici pro

infiammatori anche essi collegati con la depressione ⁽¹¹⁷⁾.

A conferma di quanto ora riportato, recentemente è stata rilevata una evidente correlazione inversa tra il consumo di pesce e depressione maggiore. In tali pazienti il contenuto di DHA nel tessuto adiposo è inversamente proporzionale alla gravità della malattia e livelli bassi di DHA con un rapporto elevato omega-6/omega-3 sarebbero, secondo alcuni, predittivi del rischio di suicidio ^(83,116-119). Nei

soggetti con depressione maggiore vi è inoltre una aumentata produzione di prostaglandine e citochine, pro infiammatorie IL-1 β , IL-2, IL-6, IFN γ ed in corso di stress vi è una maggior produzione di citochine infiammatorie IL-6, TNF α e IFN γ .

In uno studio in doppio cieco contro placebo condotto in donne gravide con depressione maggiore perinatale, la somministrazione di 3-4g/die di omega-3 per

otto settimane ha evidenziato un miglioramento clinico statisticamente significativo ⁽¹²⁰⁾. Un simile risultato è stato ottenuto anche in soggetti depressi affetti da malattia di Parkinson⁽¹²¹⁾. Inoltre, nella malattia bipolare, una review della Cochrane ha evidenziato un effetto terapeutico degli omega-3 associati alle comuni terapie per lo stato depressivo ma non sulla sintomatologia maniacale⁽¹²²⁾.

Risultati simili sono stati ottenuti

anche in uno studio randomizzato controllato in doppio cieco contro placebo in 28 bambini depressi di 6-12 anni ai quali sono state somministrate 2 capsule/die contenenti ciascuna 190mg di EPA e 90mg di DHA per 16 settimane. I pazienti del gruppo trattato hanno avuto un miglioramento statisticamente significativo ⁽¹¹⁸⁾.

Secondo alcuni, quando i livelli degli acidi grassi omega-3 sono troppo bassi, le vie chimiche essenziali verrebbero saturate e bloccate dagli omega-6 concorrendo con vari fattori, fra i quali importanti quelli genetici, all'insorgere dei disturbi neuropsichiatrici ^(4,83). È noto da tempo che esiste una correlazione positiva fra una eccessiva assunzione di lipidi con la dieta ed i tumori del seno, della prostata, del pancreas e del colon. Successivamente è emerso che, a differenza della dieta ricca di grassi animali n-6, quella ricca di acidi grassi monoinsaturi, di pesce, di olio di pesce e quindi di acidi grassi n-3, è associata ad una minor frequenza di tumori. Non sono però ancora del tutto noti i meccanismi che stanno alla base di tale fenomenologia. Certamente un certo ruolo viene svolto dal patrimonio genetico, dall'equilibrio ormonale, dalla struttura e funzione delle membrane cellulari, dal sistema immunitario ecc. Ma in questo insieme un significativo ruolo viene svolto dall'equilibrio fra acidi grassi n-3 ed n-6. È infatti noto che in vitro, le PGE2 esplicano un'azione carcinogenica mentre gli omega-3, per

la loro azione anti PGE2, avrebbero un'azione preventiva su alcuni tumori ormono-dipendenti (tumore del seno, della prostata) ^(83,123,124). Secondo altri gli omega-3 svolgerebbero anche un'azione competitiva su alcuni enzimi delle vie metaboliche dell'AL e dell'AA (15-lipossigenasi e cicloossigenasi) determinando una ridotta proliferazione delle cellule neoplastiche ed un aumento dell'apoptosi. A conferma di ciò nelle cellule neoplastiche del tumore del seno e del polmone vi è un rapporto elevato di acidi grassi n-6/ n-3 e tale rapporto è molto importante nella comparsa e nel controllo dell'evoluzione del tumore ^(83,123,124).

Inoltre nei pazienti con adenoma coloretale, l'assunzione di 2g/die di EPA porta alla produzione di prostaglandine della serie-3 (PGE3), alla soppressione della proliferazione delle cellule neoplastiche e all'aumento dell'apoptosi nella mucosa del colon ⁽¹²⁵⁾. Nei soggetti operati di resezione coloretale per tale neoplasia, la supplementazione con la nutrizione parenterale di 0.2 g/kg di acidi grassi n-3 si associa ad una significativa riduzione dei livelli di IL-6 e ad un miglioramento clinico con riduzione dei tempi di ospedalizzazione ⁽¹²⁶⁾. Infine da un recente studio condotto su 944 soggetti, di cui 466 affetti da tumore in stato avanzato e 478 sani è emerso che una dieta a base di pesce azzurro, per gli omega-3 in esso contenuti, è in grado di diminuire

notevolmente, se non di eliminare completamente, i rischi di cancro alla prostata. I ricercatori, studiando l'evoluzione delle loro condizioni di salute, si sono accorti che gli individui che assumevano regolarmente acidi grassi omega-3 avevano il 63% in meno di possibilità di contrarre tale patologia mentre chi assumeva un'alimentazione povera di tali elementi ed aveva predisposizione genetica al cancro prostatico, vedeva le probabilità d'insorgenza quintuplicate.

In attesa di conferme o smentite definitive, è comunque opportuno rispettare non solo un adeguato apporto di pesce ma anche un corretto apporto calorico per evitare una condizione di obesità che rappresenta una condizione patologica infiammatoria cronica con rischio di favorire ulteriormente lo sviluppo di neoplasie ed in particolare del cancro alla prostata ⁽¹²⁷⁾.

Considerazioni conclusive

Negli anni 1950, Ancel Keys (1904-2004) è stato il primo a combinare in un unico filone di ricerca la fisiologia, il nutrizionismo, l'epidemiologia e la prevenzione. Questo, nei decenni successivi, ha dato risalto al rapporto fra l'assunzione di energia e il dispendio energetico, a riposo e con l'attività fisica; la composizione lipidica della dieta e la patologia aterosclerotica; il livello del colesterolo e delle varie lipoproteine nel siero e i fenomeni che conducono all'obesità,

condizione di malattia infiammatoria cronica, la comparsa del diabete e delle malattie cronico degenerative; e, infine, i fattori che favoriscono la comparsa dei tumori. Mentre evolvevano queste conoscenze, soprattutto dopo la constatazione che gli esquimesi e alcune popolazioni giapponesi si ammalano meno di malattie cardiovascolari e croniche degenerative nonostante il freddo intenso, le condizioni disagiate e la carente assunzione di frutta e verdura, è emerso chiaramente che gli AGE, ed in particolare AA, EPA e DHA, svolgono un ruolo di primo piano nella nutrizione e nella salute dell'uomo.

L'AA è infatti indispensabile per l'accrescimento e per innescare i meccanismi infiammatori di difesa di tutto l'organismo ma, in seguito alla enorme assunzione con la dieta del suo precursore (l'AL), cresciuta progressivamente soprattutto negli ultimi due secoli, si è stabilito in tutti noi uno squilibrio con un deficit di ALA e dei suoi derivati EPA e DHA, che svolgono un ruolo di primo piano in quanto sono una importante componente strutturale delle cellule. Questo ruolo è indispensabile per il corretto equilibrio fra omega-3 e omega-6, per una ottimale funzione delle membrane cellulari, una corretta fluidità, una giusta attività enzimatica ed espressione genica.

Ciò suggerisce di cercare di incrementare l'assunzione di omega-3, per riequilibrare i livelli nell'organismo ed ottenere i benefici che sono stati riportati negli animali da esperimento e nell'uomo.

Modeste modificazioni della dieta, come previsto da quella che oggi tutti chiamano Dieta Mediterranea, possono inoltre contribuire a renderci la vita più gustosa e piacevole nei momenti conviviali ma anche offrirci la possibilità di godere di un buono stato di salute ritardando l'invecchiamento, riducendo i disagi connessi con le patologie croniche e, fattore da non trascurare, riducendo le spese per le cure sanitarie.

Bibliografia

- 1) Burr GO, Burr MM. A new deficiency disease produced by the rigid exclusion of fat from the diet. *J. Biol. Chem.* 1929; 82: 345-67.
 - 2) Caramia G, Nobilini A. Il ruolo degli acidi grassi essenziali in età pediatrica. *Fano Pediatrica.* 1990; 49-55.
 - 3) Agostoni C, Trojan S, Bellù R, et al. Neurodevelopmental quotient of healthy term infants and feeding practice: the role of long-chain polyunsaturated fatty acids. *Pediatr Res.* 1995; 38: 262-6.
 - 4) Carlson SE. The role of omega 3 and omega 6 fatty acids in development and general Health. *Atti XVI° Congresso Internazionale Bambino: Progetto Salute Ancona-Portonovo 1999:* 286-91.
 - 5) Puri BK. Attention-deficit hyperactivity disorder: a natural way to treat ADHD. *Hammersmith Press London UK.* 2005.
 - 6) O'Brien JS, Rouser G. Quantification and fatty acid and fatty aldehyde composition of ethanolamine, choline and serine glycerophosphatides in human cerebral grey and white matter. *J Lipid Res.* 1964;5:329-38.
 - 7) Anderson RE, Maude MB, Zimmerman W. Lipids of ocular tissues. X. Lipid composition of subcellular fractions of bovine retina. *Vision Res.* 1975;15:1087-90.
 - 8) Innis SM. Perinatal biochemistry and physiology of long-chain polyunsaturated fatty acids. *J Pediatr.* 2003;143:S1-8.
 - 9) Innis SM. Dietary n-3 fatty acids and brain development. *J Nutr.* 2007;137:855-9.
 - 10) Spoor HJ. External cod liver oil therapy in infantile and atopic eczema. *N Y State J Med.* 1960;60:2863-68.
 - 11) Wood JD, Biely J. The effect of dietary marine fish oils on the serum cholesterol levels in hypercholesterolemic chickens. *Can J Biochem Physiol.* 1960;38:19-24.
 - 12) Brusck CA, Johnson ET. A new dietary regimen for arthritis: Value of cod liver oil on a fasting stomach. *J Natl Med Assoc.* 1959;51:266-70.
 - 13) Bang HO, Dyerberg J, Nielsen AB. Plasma lipid and lipoprotein pattern in Greenlandic west-coast Eskimos. *Lancet.* 1971;1:1143-45.
 - 14) Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM. The composition of the Eskimo food in north western Greenland. *Am J Clin Nutr.* 1980;33:2657-61.
 - 15) Kagawa Y, Nishizawa M, Miyatake T, et al. Eicosapolyenoic acids of serum lipids of Japanese Islander with low incidence of cardiovascular diseases. *J Nutr Sci Vitaminol.* 1982;28:441-5
 - 16) Serhan CN, Savill J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat. Immunol.* 2005;12:1191-97.
 - 17) Serhan CN, Yacoubian S, Yang R. Anti-inflammatory and proresolving lipid mediators. *Annu Rev Pathol.* 2008;3:279-312.
 - 18) Serhan CN, Brain SD, Buckley CD, et al. Resolution of inflammation: state of the art, definitions and terms. *FASEB J.* 2007;21:325-32.
 - 19) Caramia G. Gli acidi grassi essenziali omega-6 e omega-3: dalla loro scoperta al loro impiego in terapia. *Minerva Pediatr.* 2008;60:219-33.
- DHA e sistema nervoso
- 20) Reisbick S, Neuringer M, Hasnain R, et al. Home cage behavior of rhesus monkeys with long-term deficiency of omega-3 fatty acids. *Physiol Behav* 1994;55:231-9.
 - 21) Reisbick S, Neuringer M, Gohl E, et al. Visual attention in infant monkeys: effects of dietary fatty acids and age. *Dev Psychol* 1997;33:387-95.
 - 22) Champoux M, Hibbeln JR, Shannon C, et al. Fatty acid formula supplementation and

- neuromotor development in rhesus monkey neonates. *Pediatr Res.* 2002;51:273-81.
- 23) McCann JC, Ames BN. Is docosahexaenoic acid, an n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid, required for development of normal brain function? An overview of evidence from cognitive and behavioral tests in humans and animals. *Am J Clin Nutr* 2005;82:281-95.
- 24) McNamara RK, Carlson SE. Role of omega-3 fatty acids in brain and function: potential implications for the pathogenesis and prevention of psychopathology. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006;75:329-49.
- 25) Takeuchi T, Fukumoto Y, Harada E. Influence of a dietary n-3 fatty acid deficiency on the cerebral catecholamine contents, EEG and learning ability in rat. *Behav Brain Res.* 2002;131:193-203.
- 26) Catalan J, Moriguchi T, Slotnick B, et al. Cognitive deficits in docosahexaenoic acid-deficient rats. *Behav Neurosci.* 2002;116:1022-31.
- 27) Levant B, Radel JD, Carlson SE. Decreased brain docosahexaenoic acid during development alters dopamine-related behaviors in adult rats that are differentially affected by dietary remediation. *Behav Brain Res* 2004;152:49-57.
- 28) Zimmer L, Vancassel S, Cantagrel S, et al. The dopamine mesocorticolimbic pathway is affected by deficiency in n-3 polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2002;75:662-7.
- 29) Aid S, Vancassel S, Poumes-Ballihaut C, et al. Effect of a diet-induced n-3 PUFA depletion on cholinergic parameters in the rat hippocampus. *J Lipid Res* 2003;44:1545-51.
- 30) Vancassel S, Leman S, Hanonick L, et al. n-3 Polyunsaturated fatty acid supplementation reverses stress-induced modification on brain monoamine levels in mice. *J Lipid Res* 2008;49:340-8
- 31) Ahmad SO, Park JH, Radel JD, et al. Reduced numbers of dopamine neurons in the substantia nigra pars compacta and ventral tegmental area of rats fed an n-3 polyunsaturated fatty acid-deficient diet: a stereological study. *Neurosci Lett.* 2008;438:303-7.
- 32) Kudas E, Vancassel S, Lejeune B, et al. Reversibility of n-3 fatty acid deficiency-induced changes in dopaminergic neurotransmission in rats: critical role of developmental stage. *J Lipid Res* 2002;43:1209-19
- 33) Kudas E, Galineau L, Bodard S, et al. Serotonergic neurotransmission is affected by n-3 polyunsaturated fatty acids in the rat. *J Neurochem* 2004;89:695-702.
- 34) Clandinin MT, Chappell JE, Leong S, et al. Intrauterine fatty acid accretion rates in human brain: implications for fatty acid requirements. *Early Hum Dev* 1980;4:121-9.
- 35) Clandinin MT, Chappell JE, Leong S, et al. Extrauterine fatty acid accretion in infant brain: implications for fatty acid requirements. *Early Hum Dev* 1980;4:131-8.
- 36) Martinez M. Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during early human development. *J Pediatr* 1992;120(suppl):S129-38.
- 37) Farquharson J, Cockburn F, Patrick WA, et al. Infants cerebral cortex phospholipid fatty-acid composition and diet. *Lancet* 1992;340:810-3.
- 38) Makrides M, Neumann MA, Byard RW, et al. Fatty acid composition of brain, retina, and erythrocytes in breast- and formula-fed infants. *Am J Clin Nutr* 1994;60:189-94.
- 39) Cheatham CL, Colombo J, Carlson SE. n-3 Fatty acids and cognitive and visual acuity development: methodologic and conceptual considerations. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1458S-66S.
- 40) Carlson SE. Docosahexaenoic acid supplementation in pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:678S-84S.
- 41) Levitt P. Structural and functional maturation of the developing primate brain. *J Pediatr* 2003;143:S35-45.
- 42) Williams C, Birch EE, Emmett PM, et al. Stereoacuity at age 3.5 y in children born full-term is associated with prenatal and postnatal dietary factors: a report from a population-based cohort study. *Am J Clin Nutr* 2001;73:316-22.
- 43) Hibbeln JR, Davis JM, Steer C, et al. Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. *Lancet* 2007;369:578-85.
- 44) Consumer Advisory FDA. March 2004: what you need to know about mercury in fish and shellfish. FDA/CFSAN. Available from: <http://www.cfsan.fda.gov/dms/admehg3.html>
- 45) Oken E, Radesky JS, Wright RO, et al. Maternal fish intake during pregnancy, blood mercury levels, and child cognition at age 3 years in a US cohort. *Am J Epidemiol* 2008;167:1171-81.
- 46) Oken E, Osterdal ML, Gillman MW, et al. Associations of maternal fish intake during pregnancy and breastfeeding duration with attainment of developmental milestones in early childhood: a study from the Danish National Birth Cohort. *Am J Clin Nutr* 2008;88:789-96.
- 47) Malcolm CA, McCulloch DL, Montgomery C, et al. Maternal docosahexaenoic acid supplementation during pregnancy and visual evoked potential development in term infants: a double blind, prospective, randomized trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88:F383-90.
- 48) Helland IB, Smith L, Saarem K, et al. Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics.* 2003;111: e39-44.
- 49) Helland IB, Smith L, Blomén B, et al. Effect of supplementing pregnant and lactating mothers with n-3 very-long-chain fatty acids on children's IQ and body mass index at 7 years of age. *Pediatrics.* 2008;122:e472-9.
- 50) Judge MP, Harel O, Lammi-Keefe CJ. A docosahexaenoic acid-functional food during pregnancy benefits infant visual acuity at four but not six months of age. *Lipids.* 2007;42:117-22.
- 51) Judge MP, Harel O, Lammi-Keefe CJ. Maternal consumption of a docosahexaenoic acid-containing functional food during pregnancy: benefit for infant performance on problem-solving but not on recognition memory tasks at age 9 mo. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:1572-7.
- 52) Jacobson JL, Jacobson SW, Muckle G, et al. Beneficial effects of a polyunsaturated fatty acid on infant development: evidence from the Inuit of Arctic Quebec. *J Pediatr.* 2008;152:356-64.
- 53) Bakker EC, Hornstra G, Blanco CE, et al. Relationship between long-chain polyunsaturated fatty acids at birth and motor function at 7 years of age. *Eur J Clin Nutr.* 2009;63:499-504.
- 54) Innis SM, Friesen RW. Essential n-3 fatty acids in pregnant women and early visual acuity maturation in term infants. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:548-57.
- 55) Dunstan JA, Simmer K, Dixon G, et al. Cognitive assessment of children at age 2(1/2) years after maternal fish oil supplementation in pregnancy: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93:F45-50.

Il DHA nel latte per il neonato

56) Agostoni C. Role of long-chain polyunsaturated fatty acids in the first year of life. *J*

- Pediatr
Gastroenterol Nutr. 2008;47 Suppl 2:S41-4.
- 57) Otto SJ, van Houwelingen AC, Manninen A, et al. Maternal and neonatal essential fatty acid status in phospholipids: an international comparative study. *Eur J Clin Nutr* 1997;51:232-42.
- 58) Ruan C, Liu X, Man H, et al. Milk composition in women from five different regions of China: the great diversity of milk fatty acids. *J Nutr* 1995;125:2993-8.
- 59) Burdge GC, Wootton SA. Conversion of alpha-linolenic acid to eicosapentaenoic acid, docosapentaenoic acid and docosahexaenoic acids in young women. *Br J Nutr* 2002;88:411-20.
- 60) Agostoni C, Riva E, Giovannini M, et al. Maternal smoking habits are associated with differences in infants' long-chain polyunsaturated fatty acids in whole blood: a case-control study. *Arch Dis Child*. 2008; 93:414-8.
- 61) Fatty acids, lipids and health studies. International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids Web site. <http://www.issfal.org.uk/adequate-intakes.html>. Accessed July 31, 2007.
- 62) Koletzko B, Cetin I, Brenna J, et al. Dietary fat intakes for pregnant and lactating women. *Br J Nutr*. 2007; 98, 873-77.
- 63) Agostoni C, Marangoni F, Stival G, et al. Whole blood fatty acid composition differs in term versus mildly preterm infants: small versus matched appropriate for gestational age. *Pediatr Res*. 2008;64:298-302.
- 64) Simmer K, Patole S. Long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD000375.
- 65) Koletzko B, Lien E, Agostoni C, World Association of Perinatal Medicine Dietary Guidelines Working Group. The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: Review of current knowledge and consensus recommendations. *J Perinatal Med*. 2008; 36:5-14.
- 66) Agostoni C, Zuccotti GV, Radaelli G, et al. Docosahexaenoic acid supplementation and time at achievement of gross motor milestones in healthy infants: a randomized,prospective, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:64-70.
- 67) Simmer K, Schulzke SM, Patole S. Long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan23;(1):CD000375.
- 68) Simmer K, Patole SK, Rao SC. Long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan23;(1):CD000376. Review.
- 69) Sanders TA, Naismith DJ. A comparison of the influence of breastfeeding and bottle-feeding on the fatty acid composition of the erythrocytes. *Br J Nutr* 1979;41:619-23.
- 70) Putnam JC, Carlson SE, DeVoe PW, et al. The effect of variations in dietary fatty acids on the fatty acid composition of erythrocyte phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine in human infants. *Am J Clin Nutr* 1982;36:106-14.
- 71) Carlson SE. Early determinants of development: a lipid perspective. *Am J Clin Nutr*. 2009 Mar 25. [Epub ahead of print]
- 72) Novak EM, Dyer RA, Innis SM. High dietary omega-6 fatty acids contribute to reduced docosahexaenoic acid in the developing brain and inhibit secondary neurite growth. *Brain Res*. 2008;1237:136-45.
- 73) Kris-Etherton PM, Innis S. Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: dietary fatty acids. *J Am Diet Assoc* 2007;107:1599-616
- 74) Smithers LG, Gibson RA, McPhee A, et al. Higher dose of docosahexaenoic acid in the neonatal period improves visual acuity of preterm infants: results of a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2008; 88:1049-56.
- Gli omega-3: biologia e condizioni patologiche
- 75) Caramia G. Omega-3:dall'olio di fegato di merluzzo alla nutrigenomica. *Minerva Pediatr* 2008;60:443-55.
- 76) Riediger ND, Othman RA, Suh M, et al. A systemic review of the roles of n-3 fatty acids in health and disease. *J Am Diet Assoc*. 2009;109:668-79.
- 77) Yashodhara BM, Umakanth S, Pappachan JM, et al. Omega-3 fatty acids: a comprehensive review of their role in health and disease. *Postgrad Med J*. 2009;85:84-90.
- 78) Chang CL, Seo T, Matsuzaki M, et al. n-3 fatty acids reduce arterial LDL-cholesterol delivery and arterial lipoprotein lipase levels and lipase distribution. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29:555-61.
- 79) Young G, Conquer J. Omega-3 fatty acids and neuropsychiatric disorders. *Reprod Nutr Dev*. 2005;45:1-28
- 80) Ferrucci L, Cherubini A, Bandinelli S, et al. Relationship of plasma polyunsaturated fatty acids to circulating inflammatory markers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:439-46.
- 81) Cocchi M, Tonello L, Cappello G, et al. Considerazioni Biologiche, Biochimiche e Matematiche sull'applicazione di una Rete Neurale Artificiale nello studio del rapporto fra Acidi Grassi delle Piastrine e Depressione Maggiore. *Pediatr Med Chir*. 2008;30:25-30.
- 82) Lewis SJ. Prevention and treatment of atherosclerosis: a practitioner's guide for 2008. *Am J Med*. 2009; 122(1 Suppl):S38-50.
- 83) Simopoulos AP. Evolutionary aspects of diet, the omega-6/omega-3 ratio and genetic variation: nutritional implications for chronic diseases. *Biomed Pharmacother*. 2006;60:502-7.
- 84) Engler MM, Engler MB, Malloy M, et al. Docosahexaenoic acid restores endothelial function in children with hyperlipidemia: results from the EARLY study. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther*. 2004;42: 672-9.
- 85) Egert S, Somoza V, Kannerberg F, et al. Influence of three rapeseed oil-rich diets, fortified with alpha-linolenic acid, eicosapentaenoic acid or docosahexaenoic acid on the composition and oxidizability of low-density lipoproteins: results of a controlled study in healthy volunteers. *Eur J Clin Nutr*. 2006; Sep 13.
- 86) Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione Trial. *Lancet* 1999;354:447-55.
- 87) Albert CM. Fish oil: an appetising alternative to anti-arrhythmic drugs? *Lancet* 2004;363:1412-3.
- 88) Caramia G. L'acido docosahexaenoico (DHA): aspetti fisiopatologici e prospettive terapeutiche Atti XXII Congresso Internazionale Bambino: Progetto Salute Ancona 26-28 Maggio 2005; 2-13.
- 89) Mogoş T, Dondoi C. Which dose of omega-3 fatty acids must be taken in different cases of hypertriglyceridemia? *Rom J Intern Med*. 2008;46:81-6.
- 90) Oh R. Practical applications of fish oil (Omega-3 fatty acids) in primary care. *J Am Board Fam Pract*. 2005;18:28-36.
- 91) de Lorgeril M, Salen P. The Mediterranean-style diet for the prevention of

- cardiovascular diseases. *Public Health Nutr.* 2006;9:118-23.
- 92) He K, Liu K, Daviglius ML, et al. Intakes of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and fish in relation to measurements of subclinical atherosclerosis. *Am J Clin Nutr.* 2008;88:1111-8.
- 93) Breslow JL. N-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(Suppl):1477-82.
- 94) Cazzola R, Russo-Volpe S, Miles EA, et al. Age and dose-dependent effects of an eicosapentaenoic acid-rich oil on cardiovascular risk factors in healthy male subjects. *Atherosclerosis.* 2007;193:159-67.
- 95) Miggiano GA, Gagliardi L. Diet, nutrition and rheumatoid arthritis. *Clin Ter.* 2005;156:115-23.
- 96) Leeb BF, Sautner J, Andel I, et al. Intravenous application of omega-3 fatty acids in patients with active rheumatoid arthritis. The ORA-1 trial. An open pilot study. *Lipids.* 2006;41:29-34.
- 97) Martin CM. Omega-3 fatty acids: proven benefit or just a "fish story"? *Consult Pharm.* 2008; 23:210-2, 214, 217-21.
- 98) Proudman SM, Cleland LG, James MJ. Dietary omega-3 fats for treatment of inflammatory joint disease: efficacy and utility. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008;34:469-79.
- 99) Sales C, Oliviero F, Spinella P. La supplementazione dietetica con olio di pesce nell'artrite reumatoide. *Reumatismo.* 2008;60:174-9.
- 100) Nagakura T, Matsuda S, Shichijyo K, et al. Dietary supplementation with fish oil rich in v-3 polyunsaturated fatty acids in children with bronchial asthma. *Eur Respir J* 2000;16:861-5.
- 101) Serhan CN. Lipoxins and aspirin-triggered 15-epi-lipoxins are the first lipid mediators of endogenous anti-inflammation and resolution. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2005;73: 141-62.
- 102) Levy BD. Lipoxins and lipoxin analogs in asthma. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2005;73:231-7.
- 103) Levy BD, Kohli P, Gotlinger K, et al. Protectin D1 is generated in asthma and dampens airway inflammation and hyperresponsiveness. *J Immunol.* 2007;178:496-502.
- 104) Mickleborough TD. A nutritional approach to managing exercise-induced asthma. *Exerc Sport Sci Rev.* 2008;36:135-44.
- 105) Takaoka M, Norback D. Diet among Japanese female university students and asthmatic symptoms, infections, pollen and furry pet allergy. *Respir Med.* 2008;102:1045-54.
- 106) Karp CL, Flick LM, Park KW, et al. Defective lipoxin-mediated anti-inflammatory activity in the cystic fibrosis airway. *Nat. Immunol.* 2004;5: 388-92.
- 107) Takai D, Nagase T, Shimizu T. New therapeutic key for cystic fibrosis: a role for lipoxins. *Nature Immunology* 2004; 4: 357-8.
- 108) Karp CL, Flick LM, Yang R, et al. Cystic fibrosis and lipoxins. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2005;73:263-70.
- 109) Panchaud A, Sauty A, Kernén Y, et al. Biological effects of a dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation in cystic fibrosis patients: a randomized, crossover placebo-controlled trial. *Clin Nutr.* 2006;25:418-27.
- 110) Martinez JG, Waldon M, Huang Q, et al. Membrane-targeted synergistic activity of docosahexaenoic acid and lysozyme against *Pseudomonas aeruginosa*. *Biochem J.* 2009;419:193-200.
- 111) Romano C, Cucchiara S, Barabino A, et al. Usefulness of ω -3 fatty acid supplementation in addition to mesalazine in maintaining remission in pediatric Crohn's disease: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *World J Gastroenterol* 2005;11:7118-21.
- 112) Arita M, Yoshida M, Hong S, et al. Resolvin E1, an endogenous lipid mediator derived from omega-3 eicosapentaenoic acid, protects against 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis. 2005;102:7671-76.
- 113) Lu Y, Hong S, Yang R, et al. Identification of endogenous resolvin E1 and other lipid mediators derived from eicosapentaenoic acid via electrospray low-energy tandem mass spectrometry: spectra and fragmentation mechanisms. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2007;21:7-22.
- 114) Feagan BG, Sandborn WJ, Mittmann U, et al. Omega-3 free fatty acids for the maintenance of remission in Crohn disease: the EPIC Randomized Controlled Trials. *JAMA.* 2008;299:1690-7.
- 115) Turner D, Zlotkin SH, Shah PS, et al. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD006320. Review.
- 116) Sublette ME, Hibbeln JR, Hanga Galfalvy, et al. Omega-3 polyunsaturated essential fatty acid status as a predictor of future suicide risk. *Am J Psychiatry* 2006;163:1100-02.
- 117) Su KP. Biological Mechanism of Antidepressant Effect of Omega-3 Fatty Acids: How Does Fish Oil Act as a 'Mind-Body Interface'?. *Neurosignals.* 2009;17:144-52.
- 118) Nemets H, Nemets B, Apter A, et al. Omega-3 Treatment of Childhood Depression: A Controlled, Double-Blind Pilot Study. *Am J Psychiatry* 2006;163:1098-1100.
- 119) Freeman MP, Hibbeln JR, Wisner KL, et al. Omega-3 fatty acids: evidence basis for treatment and future research in psychiatry. *J Clin Psychiatry.* 2006;67:1954-67.
- 120) Su KP, Huang SY, Chiu TH, et al. Omega-3 fatty acids for major depressive disorder during pregnancy: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2008;69:644-51.
- 121) da Silva TM, Munhoz RP, Alvarez C, et al. Depression in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study of omega-3 fatty-acid supplementation. *J Affect Disord.* 2008; 111:351-9.
- 122) Montgomery P, Richardson AJ. Omega-3 fatty acids for bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2):CD005169.
- 123) La Guardia M, Giammanco S, Di Majo D, et al. Omega 3 fatty acids: biological activity and effects on human health. *Panminerva Med.* 2005;47:245-57.
- 124) Xia SH, Wang J, Kang JX. Decreased n-6/n-3 fatty acid ratio reduces the invasive potential of human lung cancer cells by down regulation of cell adhesion/invasion-related genes. *Carcinogenesis* 2005;26:779-84.
- 125) Courtney ED, Matthews S, Finlayson C, et al. Eicosapentaenoic acid (EPA) reduces crypt cell proliferation and increases apoptosis in normal colonic mucosa in subjects with a history of colorectal adenomas. *Int J Colorectal Dis.* 2007;22:765-76.
- 126) Liang B, Wang S, Ye YJ, et al. Impact of postoperative omega-3 fatty acid-supplemented parenteral nutrition on clinical outcomes and immunomodulations in colorectal cancer patients. *World J Gastroenterol.* 2008;14:2434-39.
- 127) Fradet V, Cheng I, Casey G, et al. Dietary omega-3 fatty acids, cyclooxygenase-2 genetic variation, and aggressive prostate cancer risk. *Clin Cancer Res.* 2009;15:2559-66.

Impatto degli acidi grassi dietetici sul rischio cardiovascolare: omega-6 vs omega-3

CESARE SIRTORI

GIULIANA MOMBELLI

Facoltà di Farmacia,
Università degli Studi di Milano
e Centro Universitario per le Dislipidemie,
Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

I grassi nell'alimentazione sono: i grassi *saturi*, solidi sempre a temperatura ambiente o dopo moderato riscaldamento, i *monoinsaturi*, liquidi a temperatura ambiente, solidi in frigorifero, i *polinsaturi omega-6*, con il primo doppio legame a 6 atomi di C dal metile terminale, liquidi sempre, salvo che nel freezer, ed infine i *polinsaturi omega-3*, sempre liquidi, consentendo al loro principale "vettore", il pesce, di nuotare anche a basse temperature. Se il pesce avesse grassi saturi, non potrebbe nuotare. L'equilibrio biologico è quindi rispettato dalla presenza nella dieta di grassi "strutturali", che conferiscono solidità ai tessuti come i grassi saturi, di monoinsaturi con caratteristiche intermedie, ed infine gli omega-6 e omega-3, tipicamente polinsaturi, che conferiscono fluidità ai tessuti e possono esercitare importanti attività biologiche.

Gli acidi grassi omega-6

Sono caratterizzati da almeno 2 doppi legami carbonio-carbonio, il primo al sesto C dal metile terminale. Il più importante è il linoleico (LA), con 18 atomi di carbonio e due doppi legami (18:2 omega-6). Nella dieta è sufficiente un introito di linoleico tra 0.5 e 2% dell'energia. Il linoleico viene desaturato ed allungato ad altri omega-6 come il γ -linolenico e il diomo- γ -linolenico. Quest'ultimo viene convertito ad acido arachidonico (AA, 20:4-omega-6) a sua volta precursore di un grande numero di importanti metaboliti, fra cui le prostaglandine e prodotti di trasformazione come il trombossano.

Il linoleico proviene soprattutto dagli oli vegetali, come il mais, girasole, soia. L'introito quotidiano medio negli Stati Uniti (ormai non è diverso in Europa), per adulti > 19 anni di età è attorno a 14 g/die⁽¹⁾ e costituisce pertanto circa il 6-7% dell'energia. L'attività protettiva cardiovascolare del linoleico, a parte l'effetto sulla colesterolemia, è legata alla sua trasformazione in parte a prodotti pro-infiammatori ed in parte anti-infiammatori/antiaggreganti, come la prostaciclina, la lipoxina A e gli



acidi epossieicosatetrainoici. Gli acidi grassi omega-6 sono antiinfiammatori, riducono la produzione di molecole di adesione, chemochine e interleuchine. L'aumentato introito di omega-6 in particolare di acido arachidonico può ridurre i markers pro-infiammatori come la IL-6 e la IL-1.

Omega-6 e rischio cardiovascolare

- *L'effetto ipocolesterolemico* degli omega-6 è ben noto da studi clinici anche di molti anni fa. Una meta-analisi di 60 studi includenti 1676 volontari sostituendo il linoleico in percentuali fra 0.6 e 28.8% di energia ai carboidrati esercita effetti favorevoli sul rapporto

colesterolo totale/colesterolo HDL⁽²⁾ nonostante l'osservazione di un frequente calo di colesterolo HDL, legato ad una ridotta sintesi epatica di apolipoproteina A-I. Rimpiazzando il 10% delle calorie da acidi grassi saturi a omega-6 si determina riduzione di 18 mg/dl di colesterolo LDL, quindi maggiore di quanto si osservi sostituendo i carboidrati⁽³⁾. L'aumento di linoleico migliora l'insulino-resistenza⁽⁴⁾ e riduce l'incidenza di diabete⁽⁵⁾.

Gli studi epidemiologici dimostrano che la malattia coronarica è più alta del 65% confrontando assunzioni di linoleico del 1.8% a confronto con 6.3%. Gli studi più importanti sono però di tipo prospettico. Alcuni di questi come il Lipid Research Clinic Study⁽⁶⁾ o l'Honolulu Heart Program⁽⁷⁾ non hanno fornito dati significativi a supporto dell'utilità del consumo di acidi grassi omega-6. Si sono decritti invece chiari vantaggi per esempio nel MRFIT Trial⁽⁸⁾ e nell'Irish- Boston Heart Study⁽⁹⁾.

I dati più importanti sono stati raccolti in studi randomizzati alcuni dei quali di molti anni fa. In alcuni di questi gli omega-6 sono stati portati a valori fra 11-21% delle calorie della dieta. Tutti questi studi avevano però l'inconveniente di somministrare oli vegetali con la possibile presenza dell'omega-3 α -linolenico. Una recente meta-analisi di 6 di questi studi ha dimostrato che il rimpiazzo di acidi grassi saturi con una percentuale

elevata di omega-6 ha ridotto il rischio di eventi coronarici del 24%⁽¹⁰⁾. Dei restanti 4 studi, in uno si è avuto un calo del 45% del rischio⁽¹¹⁾ e nessun effetto negli altri 3.

Al momento attuale si può quindi concludere che gli omega-6, sia in base ai dati clinici che ai numerosissimi studi sugli animali, possono ridurre il rischio vascolare con introiti quotidiani fra il 10 e 21 g nella dieta quotidiana. Non sembra vi siano dati a supporto di un possibile danno. Attualmente l'assunzione quotidiana raccomandata è di 17 g per i maschi e 12 g per le donne (5-6% dell'energia). Questa è ritenuta "adeguata". Un aumento può probabilmente portare ad ulteriori vantaggi sul sistema cardiovascolare.

**Gli omega-6,
sia in base ai dati clinici
che ai numerosissimi studi
sugli animali, possono
ridurre il rischio vascolare
con introiti quotidiani fra
il 10 e 21 g nella dieta
quotidiana.**

Acidi grassi omega-3

Nel caso degli *acidi grassi omega-3* l'impiego dietetico è prevalentemente come integratore. Si distinguono due

tipi di supplementi. Il supplemento "olio" o trigliceride, è usato più comunemente: nell'olio uno o al massimo due degli acidi grassi del trigliceride hanno omega-3. Questo tipo di prodotti contengono quindi meno del 50% di omega-3. Invece gli *etilesteri*, esteri etilici a livello del carbossile degli acidi grassi eicosapentaenoico (EPA) e docosaesaenoico (DHA) vengono somministrati in capsule e contengono l'88-90% circa in peso di omega-3. L'impiego degli omega-3 è stato suggerito diversi anni fa da indagini sugli eschimesi che si nutrono prevalentemente di pesce e muoiono di rado di malattie coronariche, presentando invece talora profuse emorragie spontanee. Infatti, gli omega-3 portano ad una diminuzione del trombossano (TXA2) che esercita attività aggregante, aumentando invece una prostaciclina, definita successivamente PGI3, antiaggregante e vasodilatatrice. L'attività antiaggregante dei principali omega-3 rimane fisiologicamente significativa, anche se, nella casistica clinica cardiologica, la somministrazione di aspirina, anche in quantità modeste, sopravanza sempre l'effetto antiaggregante degli omega-3.

Il consiglio del pesce nella prevenzione del rischio cardiovascolare non è sempre facile. Il pesce del Mediterraneo infatti è meno ricco di omega-3 del pesce dei mari del nord. Comunque, il pesce in genere, fornisce sempre buoni livelli di omega-3. Studi

italiani⁽¹²⁾ hanno fornito contributi fondamentali alle indagini sulle proprietà degli omega-3 fra l'altro dimostrando che gli omega-3 somministrati sotto forma di pesce (salmone) determina maggiore salita di omega-3 circolanti rispetto al consumo di capsule. In uno studio di qualche anno fa, abbiamo poi confrontato pazienti con moderata ipercolesterolemia, sottoposti a diete con l'aggiunta di olio di semi (omega-6), olio di oliva (monoinsaturi), od olio di pesce (questa volta sotto forma di etilesteri), in capsule fino a raggiungere 6 g al giorno (circa 5,4 g/die di omega-3)⁽¹³⁾.

L'olio di semi omega-6 ha ridotto modestamente la colesterolemia, (da 280 a 270 mg/dl) con una lievemente maggiore efficacia dell'omega-3 che ha esercitato la massima efficacia sui livelli plasmatici dei trigliceridi, con una riduzione del 30%, determinando anche un aumento modesto ma significativo dell'HDL colesterolo⁽¹³⁾. Prevale quindi l'interesse per questi supplementi nel campo delle patologie del metabolismo glicidico e lipidico nel settore aritmologico dello scompenso. In particolare, il prodotto di omega-3 più studiato, il *MAXEPA*, un olio di pesce incapsulato alla dose di 4-6 g die, ha determinato cali della trigliceridemia, mediamente del 30-40% (Figura 1), in numerose indagini

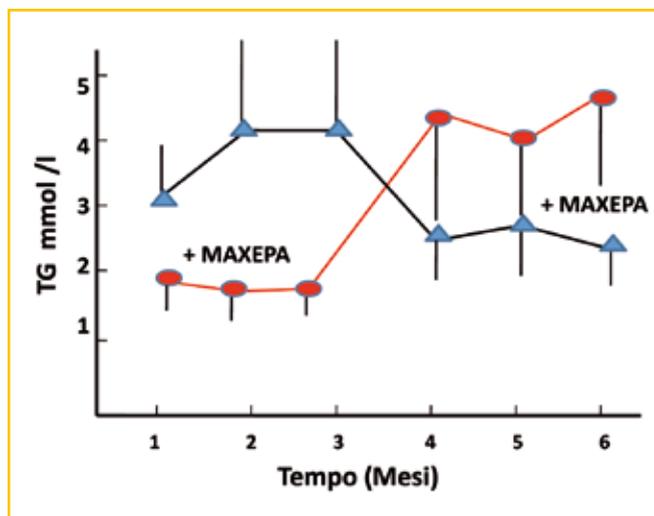


Figura 1. Calo della trigliceridemia in uno studio con MAXEPA (trigliceride di omega-3) dato in cross-over (6 g/die) contro placebo in pazienti ipertrigliceridemici⁽¹⁴⁾

cliniche⁽¹⁴⁾.

In ambito preventivo vascolare l'effetto degli omega-3 sul sistema HDL è complesso. È stato da noi dimostrato che dopo somministrazione di omega-3, aumenta la sottofrazione HDL2⁽¹⁵⁾, mentre i livelli totali di HDL-colesterolo aumentano invece poco. In volontari sani che hanno assunto per due mesi 6 g di etilesteri al giorno, il livello di HDL3 rimane sostanzialmente invariato, l'HDL2 invece aumenta di circa il 30%. Questo aumento può contribuire all'attività antiaterogena del prodotto, essendo l'HDL2 la componente HDL meglio correlata alla rimozione di colesterolo dai tessuti⁽¹⁵⁾. Il motivo per cui avviene la salita delle HDL2 non è chiaro. Le lipoproteine HDL, uno spazzino fisiologico, sottraggono colesterolo alle cellule e lo scambiano con i trigliceridi delle

VLDL tramite il sistema di scambio CETP. Le particelle HDL2 che si formano nascono per ultime quindi testimoniano l'avvenuto processo di rimozione tissutale del colesterolo. Può quindi essere in gioco un'attivazione periferica del catabolismo dei trigliceridi o la riduzione di questo sistema di scambio, o un aumento selettivo delle HDL2. Va sottolineato che questo effetto non si ha con gli omega-6, che invece tendono a ridurre l'HDL totale ivi incluso HDL2. Va ancora sottolineato che gli omega-3 possono agire come acidi "grassi fraudolenti" attivando il sistema perossisomiale nei roditori e il sistema mitocondriale nell'uomo, con un meccanismo simile a quello dei fibrati⁽¹⁶⁾. Gli omega-3 grazie a questo meccanismo possono aumentare il colesterolo HDL ed anche in certe

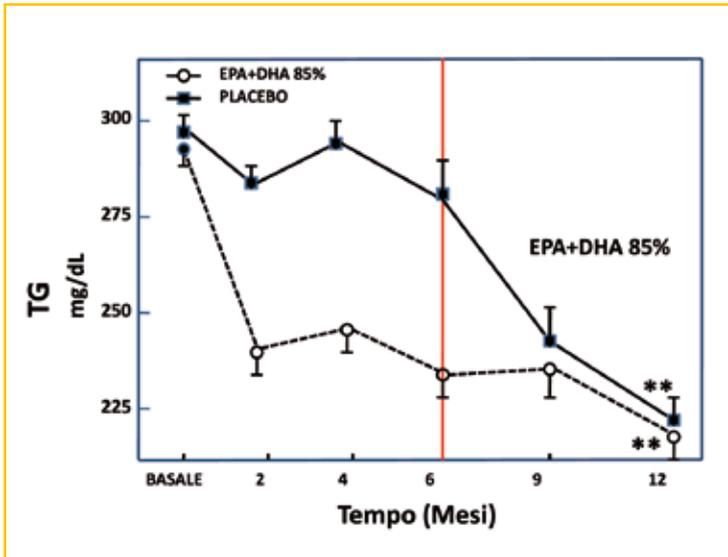


Figura 2. Variazioni delle concentrazioni plasmatiche dei trigliceridi nei pazienti trattati con EPA+DHA o placebo (primi 6 mesi fase in doppia cecità, dal 6° al 12° mese fase aperta)⁽¹⁸⁾.

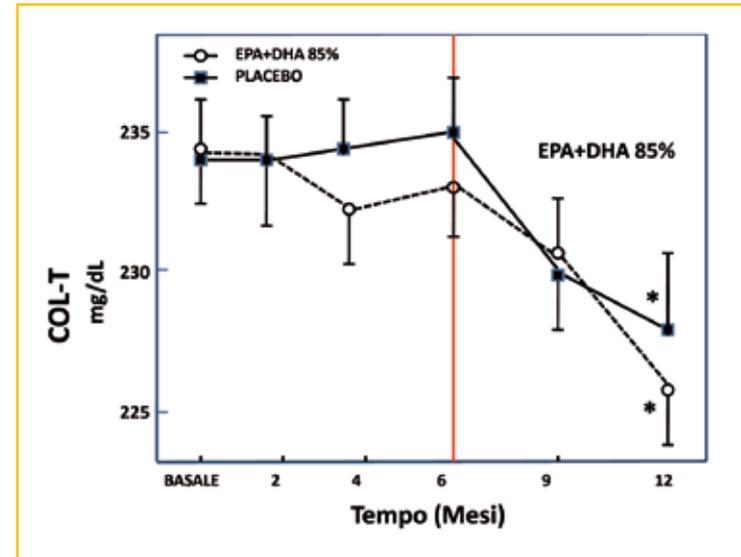


Figura 3. Variazioni delle concentrazioni plasmatiche di colesterolo totale nei pazienti trattati con EPA+DHA o placebo (primi 6 mesi fase in doppia cecità, dal 6° al 12° mese fase aperta)⁽¹⁸⁾.

condizioni il colesterolo LDL. Questo avviene in particolare quando l' LDL è molto basso, o quando gli omega-3 vengano somministrati a pazienti ipertrigliceridemicici. Al contrario, però, nel trattamento di soggetti affetti da ipercolesterolemia pura, si osserva che il colesterolo totale tende a scendere, e questo vale anche per le lipoproteine LDL.

Gli omega-3 sono stati anche imputati di poter far insorgere un'intolleranza glucidica. Il trattamento con omega-3, forse per un aumentato catabolismo di trigliceridi e una ridotta captazione di glucosio dai tessuti, potrebbero determinare una forma di pre-diabete

o comunque una predisposizione all'insorgenza del diabete. In alcuni studi, si è dimostrata dopo somministrazione di omega-3 la tendenza ad una leggera iperglicemia nei diabetici ed anche ad una caduta dell'insulinemia.

Per definire in modo chiaro l'ipotetico rischio di diabete da omega-3, si è condotto un grande Studio Italiano su 1000 pazienti, reclutati in vari Centri Diabetologici, con l'obbiettivo anche di valutare l'eventuale rischio di aggravamento del diabete. I pazienti erano divisi in 3 gruppi: un primo gruppo con intolleranza glucidica, un secondo

con prevalente ipertrigliceridemia ed un terzo gruppo di diabetici noti. Tutti hanno partecipato ad un studio in doppio cieco della durata di 6 mesi con etilesteri di omega-3/ placebo⁽¹⁷⁾. Con gli omega-3 (3 g/die per i primi due mesi, poi 2 g/die) si è verificato un chiaro effetto ipotrigliceridizzante, nell'ordine del 25-30%⁽¹⁸⁾. Non si è rilevata alcuna variazione della glicemia basale, dell' HBA1C e dell' insulinemia⁽¹⁸⁾. Alcuni dei pazienti hanno sospeso il trattamento con omega-3 dopo i primi 6 mesi di doppia cecità, altri lo hanno continuato per altri 6 mesi in aperto scendendo ad un dosaggio di 2 g di

omega-3 al giorno. Nel corso dello studio, durato un intero anno, dei 1000 trattati se ne sono persi solo 134, dimostrando un'eccellente compliance. Il dato più interessante è stato che, continuando il trattamento nei successivi 6 mesi con gli omega-3, i trigliceridi hanno continuato a scendere (Figura 2). Nei secondi 6 mesi si è registrata una maggiore discesa della colesterolemia rispetto al primo periodo (Figura 3), e soprattutto, si è notato un discreto, significativo aumento dell'HDL colesterolo, di oltre il 10% (Figura 4)⁽¹⁸⁾.

Un altro importante contributo, sempre italiano, sugli omega-3, riguarda la Lp(a), una lipoproteina costituita dall'apolipoproteina apo (a), assieme all'apo B. Somiglia strutturalmente al plasminogeno e viene considerata un importante fattore di rischio vascolare. Alcuni colleghi veronesi e veneziani coordinati dal professor C. Galli, hanno studiato in Tanzania alcune popolazioni che vivono sul lago Miasa e si nutrono solo di pesce. Un'altra popolazione della stessa zona, invece, segue una dieta prevalentemente vegetariana⁽¹⁹⁾. I ricercatori italiani hanno notato che, a parte una certa variabilità della trigliceridemia, la Lp(a) è molto più bassa negli indigeni che osservano una

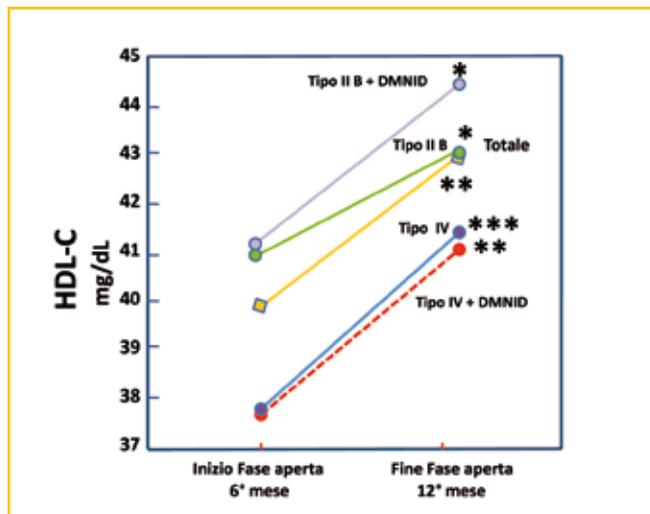


Figura 4. Media dei valori di colesterolo HDL nei singoli sottogruppi e sul totale dei pazienti durante la fase aperta, dal 6° al 12° mese⁽¹⁸⁾.

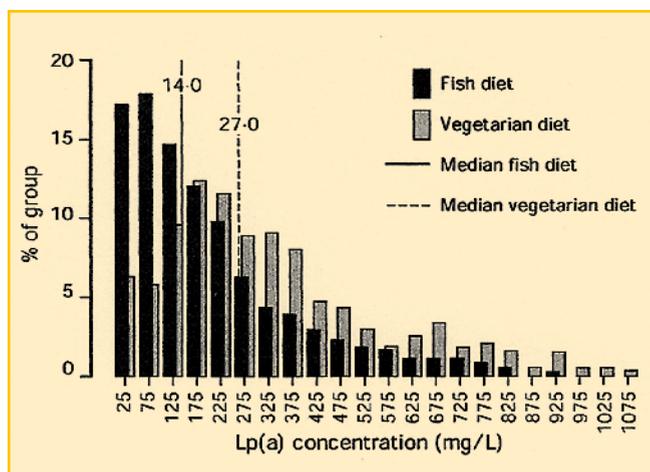


Figura 5. Livelli di Lp(a) in una popolazione Africana che si nutre prevalentemente di pesce ed in una che consuma una dieta vegetariana. La seconda ha valori medi circa doppi rispetto alla popolazione che consuma pesce⁽¹⁹⁾.

dieta a base di pesce. Nei vegetariani il valore medio è 27 mg/dl, mentre i consumatori di solo pesce hanno valori pari a 14 o 15 mg/dl. Per valutare eventuali determinismi genetici, sono stati ripetuti controlli fra quelle particolari popolazioni, concludendo che i soggetti che consumavano pesce avevano valori di colesterolemia totale e colesterolo Lp(a) molto più bassi rispetto ai vegetariani della

stessa razza, indipendentemente dalla configurazione genetica della Lp(a), confermando quindi un effetto diretto degli omega-3⁽²⁰⁾.

Un ulteriore studio italiano che merita di essere menzionato è lo studio GISSI Prevenzione⁽²¹⁾ su circa 12.000 infartuati, che hanno assunto o 1 g di omega-3 (etilesteri), o 300 mg di vitamina E, o tutti e due assieme sono stati confrontati con soggetti trattati

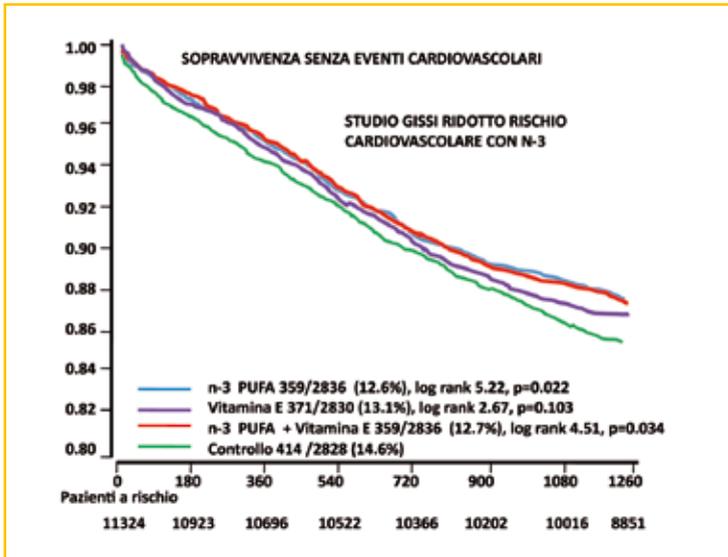


Figura 6. Frazione percentuale di sopravvissuti (senza eventi cardiovascolari) nei vari gruppi di trattamento nello studio GISSI prevenzione⁽²¹⁾.

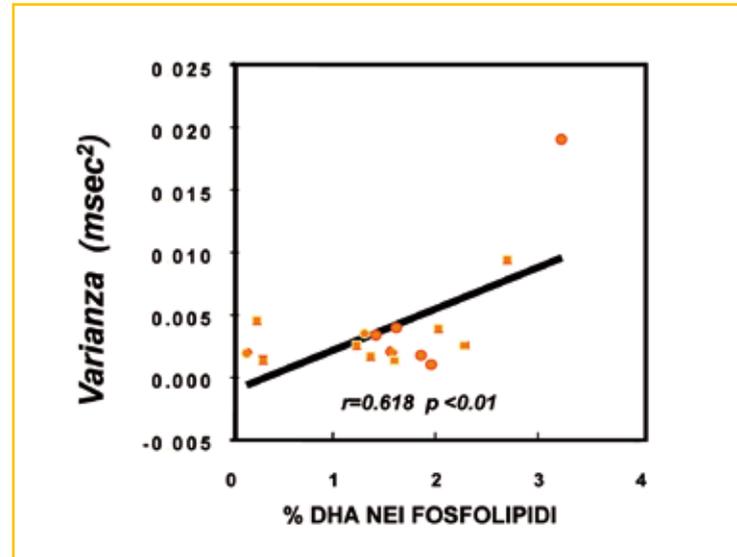


Figura 7. Correlazione fra variabilità di frequenza e contenuto di DHA nei fosfolipidi circolanti in pazienti coronarici⁽²⁴⁾.

con placebo. Coloro che hanno assunto omega-3 con o senza vitamina E, hanno ottenuto i migliori risultati in termini di sopravvivenza senza eventi cardiovascolari (Figura 6).

La morte cardiovascolare nel gruppo di controllo senza supplementi ma solo trattato con ipolipidizzanti, antiaritmici, aspirina, è stata dell'11% contro il 9,2% del gruppo che prendeva solo omega-3. Inoltre, si è verificata una discesa di quasi il 30% della morte coronarica improvvisa⁽²²⁾.

Un ulteriore aspetto cardiovascolare degli omega-3 riguarda la variabilità della frequenza cardiaca. Il cuore con la maggiore variabilità di frequenza è

il cuore più sano. Questo vale per gli sportivi ben allenati che passano da frequenze al mattino assai basse (fino a 28 battiti al minuto) e possono arrivare sotto sforzo a 180-200 al minuto senza difficoltà. In uno studio durato molti anni si è misurata la variabilità di frequenza cardiaca in soggetti divisi in: trattati con 6 g di omega-3 al giorno, trattati con 2 g, oppure trattati con placebo. In questi soggetti si misurava il livello degli omega-3 nelle piastrine e granulociti, la frequenza cardiaca e la variabilità di frequenza. Quando il livello di acidi grassi omega-3 superava il 2,5%, la variabilità aumentava in modo significativo ed il tempo R-R

diminuiva, quindi con diminuzione di frequenza⁽²³⁾. In questo ed in altri lavori, fra cui uno condotto anche dal nostro gruppo di ricerca⁽²⁴⁾, si è confermata l'esistenza di un rapporto diretto fra contenuto di DHA dei fosfolipidi circolanti e variabilità di frequenza (Figura 7). In particolare, si è potuto confermare che verosimilmente, gli omega-3 si comportano come un antiaritmico fisiologico⁽²⁴⁾.

Questo effetto antiaritmico può divenire importante nei casi di rottura delle placche aterosclerotiche delle coronarie, le così dette placche instabili. La morte improvvisa per un evento di rottura di questo tipo

avviene proprio durante il riempimento ventricolare diastolico ed è quasi sempre dovuta ad una irregolarità di ritmo. Infatti, in uno studio di Thies su 188 pazienti trattati con angioplastica si è potuto vedere che il trattamento con omega-3, anche non prolungato, modifica in modo drammatico la composizione della placca rendendola più stabile⁽²⁵⁾.

Infine molto recentemente un secondo studio GISSI⁽²⁶⁾ sullo scompenso cardiaco ha potuto dimostrare che il consumo di 1 g/die di omega-3 in pazienti con scompenso sinistro riduce la mortalità in modo significativo (circa dell'8%), anche se non drammatico, ma comunque interessante visto il modesto impegno di questo trattamento (Tabella. 1)⁽²⁶⁾.

Conclusioni

Omega-3 e omega-6 sono componenti dietetici in grado di modulare in modo significativo il rischio cardiovascolare. Gli omega-6 sono un componente calorico della dieta: sono metabolizzati e forniscono energia. Esercitano principalmente la loro attività sulla colesterolemia, in particolare sul colesterolo LDL, con possibile paradossale riduzione di HDL. Il prodotto di conversione del linoleico (acido arachidonico) può essere un fattore potenzialmente temibile

Tabella 1. Effetto di omega-3 sulla mortalità totale e cardiovascolare in pazienti con scompenso cardiaco valutati dopo 3.9 anni, nello studio GISSI-HF

	Gruppo omega-3	Gruppo placebo
Numero pazienti	3.494	3.481
Morti totali (%)	955 (27.3)	1.014 (29.1)
Morti cardiovascolari (%)	712 (20.4)	765 (22.0)
Ricoverati (%)	1.986 (56.8)	2.028 (58.3)

in quanto in grado di determinare aumentata aggregazione piastrinica.

Gli omega-3 si comportano invece in certa misura come farmaci. Vengono incorporati nelle membrane e attivano processi metabolici cellulari (in particolare proliferazione perossisomiale e attivazione mitocondriale) in grado di modulare processi metabolici, in particolare riguardanti la trigliceridemia e il colesterolo HDL. Forniscono calorie in misura minima ed essendo incorporati nei tessuti, esercitano la propria attività a lungo termine. Diversamente dagli omega-6, attivi soprattutto in prevenzione cardiovascolare, gli omega-3 possono anche esercitare effetti benefici sullo scompenso cardiaco e sulle aritmie, in particolare quelle associate a morte improvvisa.

Bibliografia

1. Moshfegh A GJ, Cleveland L.: What we eat in America: NHANES 2001-2002: usual nutrient intakes from food compared to dietary reference intakes. Betsville. Md: US Department of Agriculture, Agricultural Research Service: 2005. Available at: <http://www.ars.usda.gov/SP2UserFiles/Place/12355000/psf/usualintaketables2001-02.pdf>. 2008.
2. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB: Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1146-1155.
3. Mensink RP, Katan MB: Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb* 1992;12:911-919.
4. Summers LK, Fielding BA, Bradshaw HA, Ilic V, Beysen C, Clark ML, Moore NR, Frayn KN: Substituting dietary saturated fat with polyunsaturated fat changes abdominal fat distribution and improves insulin sensitivity. *Diabetologia* 2002;45:369-377.
5. Salmeron J, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rimm EB, Willett WC: Dietary fat

- intake and risk of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr* 2001;73:1019-1026.
6. Esrey KL, Joseph L, Grover SA: Relationship between dietary intake and coronary heart disease mortality: lipid research clinics prevalence follow-up study. *J Clin Epidemiol* 1996;49:211-216.
 7. McGee DL, Reed DM, Yano K, Kagan A, Tillotson J: Ten-year incidence of coronary heart disease in the Honolulu Heart Program. Relationship to nutrient intake. *Am J Epidemiol* 1984;119:667-676.
 8. Dolecek TA: Epidemiological evidence of relationships between dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the multiple risk factor intervention trial. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992;200:177-182.
 9. Kushi LH, Lew RA, Stare FJ, Ellison CR, el Lozy M, Bourke G, Daly L, Graham I, Hickey N, Mulcahy R, et al.: Diet and 20-year mortality from coronary heart disease. The Ireland-Boston Diet-Heart Study. *N Engl J Med* 1985;312:811-818.
 10. Harris WS, Mozaffarian D, Rimm E, Kris-Etherton P, Rudel LL, Appel LJ, Engler MM, Engler MB, Sacks F: Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2009;119:902-907.
 11. Miettinen M, Turpeinen O, Karvonen MJ, Elosuo R, Paavilainen E: Effect of cholesterol-lowering diet on mortality from coronary heart-disease and other causes. A twelve-year clinical trial in men and women. *Lancet* 1972;2:835-838.
 12. Galli C, Rise P: Fish consumption, omega 3 fatty acids and cardiovascular disease. The science and the clinical trials. *Nutr Health* 2009;20:11-20.
 13. Sirtori CR, Gatti E, Tremoli E, Galli C, Gianfranceschi G, Franceschini G, Colli S, Maderna P, Marangoni F, Perego P, et al.: Olive oil, corn oil, and n-3 fatty acids differently affect lipids, lipoproteins, platelets, and superoxide formation in type II hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr* 1992;56:113-122.
 14. Simons LA, Hickie JB, Balasubramaniam S: On the effects of dietary n-3 fatty acids (Maxepa) on plasma lipids and lipoproteins in patients with hyperlipidaemia. *Atherosclerosis* 1985;54:75-88.
 15. Franceschini G, Calabresi L, Maderna P, Galli C, Gianfranceschi G, Sirtori CR: Omega-3 fatty acids selectively raise high-density lipoprotein 2 levels in healthy volunteers. *Metabolism* 1991;40:1283-1286.
 16. Sirtori CR, Galli C, Franceschini G: Fraudulent (and non fraudulent) fatty acids for human health. *Eur J Clin Invest* 1993;23:686-689.
 17. Sirtori CR, Paoletti R, Mancini M, Crepaldi G, Manzato E, Rivellesse A, Pamparana F, Stragliotto E: N-3 fatty acids do not lead to an increased diabetic risk in patients with hyperlipidemia and abnormal glucose tolerance. Italian Fish Oil Multicenter Study. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1874-1881.
 18. Sirtori CR, Crepaldi G, Manzato E, Mancini M, Rivellesse A, Paoletti R, Pazzucconi F, Pamparana F, Stragliotto E: One-year treatment with ethyl esters of n-3 fatty acids in patients with hypertriglyceridemia and glucose intolerance: reduced triglyceridemia, total cholesterol and increased HDL-C without glycemic alterations. *Atherosclerosis* 1998;137:419-427.
 19. Pauletto P, Puato M, Caroli MG, Casiglia E, Munhambo AE, Cazzolato G, Bittolo Bon G, Angeli MT, Galli C, Pessina AC: Blood pressure and atherogenic lipoprotein profiles of fish-diet and vegetarian villagers in Tanzania: the Lugalawa study. *Lancet* 1996;348:784-788.
 20. Marcovina SM, Kennedy H, Bittolo Bon G, Cazzolato G, Galli C, Casiglia E, Puato M, Pauletto P: Fish intake, independent of apo(a) size, accounts for lower plasma lipoprotein(a) levels in Bantu fishermen of Tanzania: The Lugalawa Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1250-1256.
 21. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999;354:447-455.
 22. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R, Franzosi MG, Geraci E, Levantesi G, Maggioni AP, Mantini L, Marfisi RM, Mastrogiuseppe G, Mininni N, Nicolosi GL, Santini M, Schweiger C, Tavazzi L, Tognoni G, Tucci C, Valagussa F: Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002;105:1897-1903.
 23. Christensen JH, Christensen MS, Dyerberg J, Schmidt EB: Heart rate variability and fatty acid content of blood cell membranes: a dose-response study with n-3 fatty acids. *Am J Clin Nutr* 1999;70:331-337.
 24. Villa B, Calabresi L, Chiesa G, Rise P, Galli C, Sirtori CR: Omega-3 fatty acid ethyl esters increase heart rate variability in patients with coronary disease. *Pharmacol Res* 2002;45:475.
 25. Thies F, Garry JM, Yaqoob P, Rerkasem K, Williams J, Shearman CP, Gallagher PJ, Calder PC, Grimble RF: Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:477-485.
 26. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G: Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1223-1230.

Alcol e sindrome metabolica

AMEDEO LONARDO

Dipartimento Integrato di Medicina,
Endocrinologia, Metabolismo e Geriatria
Azienda USL e Università di Modena

Che cos'è la sindrome metabolica e qual è il suo legame col fegato?

L'associazione tra alcune di quelle che attualmente sono note come componenti della sindrome metabolica (SM): obesità viscerale, alterata tolleranza glucidica, dislipidemia aterogena ed ipertensione arteriosa, sono note a partire dall'inizio degli anni '20 del 1900 (Sarafidis PA, J Hypertens, 2006). La SM viene attualmente definita secondo 3 principali classificazioni, che differiscono nei cut-off di normalità dei parametri. (National Cholesterol Education Program (NCEP) Circulation, 2002; Alberti KG, Lancet, 2005; Grundy SM, Circulation, 2005).

In conseguenza dei diversi criteri diagnostici, di fattori etnici, stili di vita, influenza di sesso ed età, la SM mostra una prevalenza che varia, in studi condotti in Nord America e in Sud Europa, da non meno del 3-7% fino al 25-44% della popolazione generale (Ford ES, JAMA, 2002; Miccoli R, Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2005; Athyros

VG, Diabetes Obes Metab, 2005).

La SM sembra essere riconducibile ad una patogenesi che riconosce flogosi subclinica, insulino-resistenza e stress ossidativo. Organi bersaglio della sindrome sono pancreas, fegato, miocardio e rene. L'accresciuto rischio di diabete tipo 2 e patologia cardiovascolare impone la necessità di trattare coloro che sono ad alto rischio di complicanze. L'approccio terapeutico fondamentale è la riduzione del peso corporeo e l'aumento dell'attività fisica;

L'approccio terapeutico fondamentale per la sindrome metabolica è la riduzione del peso corporeo e l'aumento dell'attività fisica; tuttavia un trattamento farmacologico può essere appropriato in presenza di specifiche condizioni patologiche o di patologia cardiovascolare.

tuttavia un trattamento farmacologico può essere appropriato in presenza di specifiche condizioni patologiche o di patologia cardiovascolare (Eckel RH, Lancet, 2005).



Uno dei più significativi sviluppi è stato il riconoscimento che lo spettro delle epatopatie (steatosiche) "non-alcoliche" (NAFLD) è una componente della SM: questo concetto, introdotto alla fine degli anni '90, ha ricevuto molteplici conferme nel corso del decennio successivo (Lonardo A, Dig Dis, 1999; Cortez-Pinto H, Clin Nutr, 1999; Farrell GC, Hepatology, 2006). Attualmente, la presenza della NAFLD non fa parte di nessuno dei tre criteri diagnostici di SM. Tuttavia, poiché esistono evidenze a favore di un diretto ruolo del fegato steatosico nella patogenesi della SM (Kotronen A, Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008), è prevedibile che in futuro la presenza di NAFLD possa essere compreso tra i criteri diagnostici di SM. Anche indici surrogati di NAFLD potrebbero svolgere un ruolo diagnostico e prognostico. Uno studio di popolazione (Nannipieri M, Diabetes Care, 2005) ha mostrato che una modica alterazione degli enzimi epatici (indice surrogato di NAFLD) si associa alla SM; ma è solo l'aumento della GGT che è un predittore indipendente

del deterioramento della tolleranza glucidica. L'inclusione di un'umentata GGT nei criteri di SM potrebbe aumentare la sua capacità di predire la patologia cardiovascolare (Devers MC, Diabet Med, 2008).

La presente relazione esamina i dati recenti relativi all'influenza esercitata dal consumo di diverse quantità di alcol sulla SM in generale e specificatamente sulla NAFLD, sua manifestazione epatica.

Consumo d'alcol: rischi e benefici

Effetti favorevoli del moderato consumo d'alcol includono un'attività antinfiammatoria antitrombotica e l'aumento del colesterolo HDL. A basse dosi l'alcol non influisce su pressione arteriosa, LDL-colesterolo e insorgenza di fibrillazione striale. A dosi più elevate, tuttavia, l'alcol si associa allo sviluppo di ipertensione arteriosa, ipertrigliceridemia, iperuricemia, aumento della flogosi e del rischio di fibrillazione atriale (Mukamal KJ, Curr Atheroscler Rep, 2008).

Il bere moderato aumenta i livelli di ormoni sessuali steroidei e può interferire col metabolismo dei folati. Entrambi questi effetti accrescono il rischio di alcune forme di cancro, particolarmente mammella e colon-retto. La suscettibilità genetica agli effetti dell'alcol sul cancro e sulla cardiopatia ischemica differisce inoltre all'interno della popolazione. Le raccomandazioni riguardanti il bere moderato devono dunque essere

individualizzate a riflettere gli effetti di potenziale interferenza dell'alcol su diverse malattie croniche (Mukamal KJ, Curr Atheroscler Rep, 2008).

Alcol e diabete

L'effetto benefico del moderato consumo alcolico sulla sensibilità insulinica è stato dimostrato da due trial clinici controllati. Il primo (Davies MJ, JAMA, 2002) riporta che il consumo di 30 g/die di alcol (2 drinks per giorno) ha benefici effetti sulle concentrazioni di insulina e di trigliceridi e sulla sensibilità insulinica in donne postmenopausali nondiabetiche. Il secondo (Shai I, Diabetes Care, 2007) che in pazienti con diabete tipo 2 in precedenza astemi, l'inizio di un moderato consumo giornaliero di alcool riduce la glicemia a digiuno ma non quella post-prandiale.

Due metanalisi indicano che il moderato consumo d'alcol riduce il rischio di insorgenza di diabete. Howard (Howard AA, Ann Intern Med, 2004) in una sistematica revisione di 32 studi disponibili conclude che, confrontato con l'assenza di uso di alcol, un moderato consumo (1-3 drinks/d) è associato ad un ridotta incidenza di diabete del 33%-56% ed ad una riduzione del 34%-55% dei cardiopatia ischemica nel diabete. Per contro, confrontato col consumo moderato, il forte consumo (>3 drinks/di) può essere associato ad un aumentato rischio di incidenza di

diabete fino al 43%. Un consumo d'alcol moderato non peggiora il controllo glicemico in acuto in pazienti diabetici. Koppes (Koppes LL, Diabetes Care, 2005) ha elaborato una metanalisi su 15 studi prospettici che comprendevano 11,959 casi incidenti di diabete tipo 2 in 369,862 individui seguiti in media per 12 anni. A confronto con gli astemi, il rischio relativo di diabete tipo 2 era ridotto di circa il 30% in coloro che consumavano da $\leq 6\text{ g/die}$ 48 g/die di alcol ma nei forti bevitori (>=48 g/die) era invece uguale a quello degli astemi.

Alcol e obesità

La relazione tra consumo di alcol e obesità è invece più controversa. Cigolini (Cigolini M, Int J Obes Relat Metab Disord, 1996) ha osservato che un moderato consumo di alcol correlava con una distribuzione addominale del grasso corporeo e più elevati livelli di testosterone totale e libero in donne adulte sane. Per converso uno studio sul consumo d'alcol, dieta e BMI (Männistö S, Eur J Clin Nutr, 1997) ha osservato che, a parità di introito energetico totale giornaliero, spesa energetica giornaliera e livelli di attività fisica, i bevitori di sesso maschile erano più magri degli astemi. Infine, Bobak (Bobak M, Eur J Clin Nutr, 2003) ha riportato che il consumo di birra non era correlato al BMI negli uomini né al rapporto vita/fianchi nelle donne. In queste ultime c'era una debole

correlazione inversa col BMI.

Alcol e sindrome metabolica

Negli ultimi 20 anni, la sindrome metabolica ha generato un notevole interesse presso clinici e ricercatori. Resta oggetto di controversia quali siano i risultati del sovrapporsi del consumo alcolico sui diversi componenti della SM. Una recente rassegna della letteratura (Alkerwi A, *Atherosclerosis*, 2008) si è prefissa di studiare l'argomento e di identificare eventuali interazioni sesso-specifiche dose-risposta mediante una metanalisi degli studi finora pubblicati. A tale fine sono stati consultati diversi database bibliografici.

Gli Autori hanno convertito nella medesima unità di misura (g/die) il consumo d'alcol e poi l'hanno categorizzato usando una classificazione standard allo scopo di fornire confronti rilevanti. Sono state individuate 14 pubblicazioni rilevanti circa la relazione tra consumo d'alcol e prevalenza della SM, 7 dei quali sono stati inclusi nella meta-analisi.

Lo studio conclude che un'assunzione di alcol "Responsabile" apparentemente si associa ad una ridotta prevalenza della SM. Gli effetti metabolici favorevoli sembravano limitati ad un consumo d'alcol < 20g/die per le donne, e < 40g/die per gli uomini, supportando le attuali raccomandazioni circa il consumo d'alcol per soggetti apparentemente sani.

Per contro, il superamento dei livelli di alcol consigliati potrebbe esercitare un effetto deleterio sul rischio di sviluppare la sindrome metabolica o i suoi componenti. L'aumento di rischio di SM è associato al consumo giornaliero che supera le linee guida raccomandate in USA (oltre 1 drink al giorno per le donne e oltre 2 drink per gli uomini e consumo occasionale elevato una volta alla settimana o oltre) nello studio di popolazione NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) condotto su un campione di popolazione nordamericana free-living (Fan AZ, *J Clin Endocrinol Metab*, 2008).

Attraverso quali meccanismi l'alcol potrebbe contrastare la sindrome metabolica?

Crescenti prove cliniche e sperimentali suggeriscono che lo stress ossidativo possa legare insulinoresistenza e SM. Pazienti con SM presentano un'attivazione di vie biochimiche che conducono ad un'aumentata produzione di specie reattive dell'ossigeno, ridotta protezione antiossidante ed aumentata perossidazione lipidica. Inoltre lo stress

ossidativo regola l'espressione di geni che governano il metabolismo lipidico e glicidico mediante attivazione/inibizione di sensori intracellulari (Grattagliano I, *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2008).

Il Resveratrol (fitoalessina), uno stilbene polifenolico naturale, è sintetizzato dalle piante in risposta agli attacchi di funghi, batteri, o altre sostanze offensive. Studi recenti ne mostrano effetti cardioprotettivi e di prevenzione delle anomalie metaboliche indotte da diete ipercaloriche in topi (insulinoresistenza, iperglicemia, dislipidemia) (Sadruddin J, *CardioMetabolic Syndrome*, 2009). Questi effetti sembrano mediati da un'attività anti-infiammatoria sul tessuto adiposo viscerale mediata da un'attivazione dell'AMPK (Rivera L, *Biochem Pharmacol*, 2009). In altre parole, il resveratrol sembra mimare gli effetti biochimici del digiuno.

Alcol e nafld

Per definizione la diagnosi di NAFLD presuppone l'assenza di consumo di alcol a dosi epatotossiche. Tuttavia, le limitazioni di una diagnosi che contiene al suo interno una definizione "al negativo", (epatopatia "non-alcolica") sono evidenti. Ad esempio la limitatezza della definizione di NAFLD emerge quando sono presenti simultaneamente diverse eziologie di danno epatico: eziologia metabolica ed alcolica insieme. Il nostro gruppo

Il superamento dei livelli di alcol consigliati potrebbe esercitare un effetto deleterio sul rischio di sviluppare la sindrome metabolica o i suoi componenti.

ritiene, insieme ad altri Autori, che la definizione NAFLD dovrebbe essere sostituita da una diagnosi positiva (epatopatia "metabolica") (Loria P, Dig Dis, 2005).

Quali siano gli effetti di un moderato consumo alcolico in soggetti con NAFLD resta ancora da definire con precisione e studi recenti hanno fornito risultati di interesse.

In un modello sperimentale di SM in cui la NASH viene indotta da dieta aterogena nel topo, l'aggiunta di resveratrol protegge contro le anomalie metaboliche indotte dalla dieta e migliora le alterazioni istologiche della NASH sopprimendo l'espressione di geni correlati al metabolismo lipidico (Ahn J, J Hepatol, 2008).

Dunn (Dunn W, Hepatology, 2008) ha usato il database NHANES per esplorare l'ipotesi che un modesto consumo di vino possa proteggere dalla NAFLD. Sono stati inclusi un totale di 7.211 soggetti "nondrinkers" e 945 "modest wine drinkers" che bevano fino a non oltre 10 g di alcol al giorno, preferibilmente sotto forma di vino. La diagnosi di NAFLD ("sospetta NAFLD") è stata surrogata dalla presenza di incremento di ALT. A seconda del cut-off di ipertransaminasemia usato, la sospetta NAFLD è stata trovata nel 3.2% dei nondrinkers ma solo nello 0.4% dei "modest wine drinkers", OR 0.15 (95% IC, 0.05-0.49). oppure nel 14.3% dei nondrinkers contro 8.6% dei wine drinkers OR 0.51 (95% IC 0.33-0.79). Gli Autori, nel concludere

che un modesto consumo di vino si associa con una ridotta prevalenza di sospetta NAFLD evidenziano che il loro studio supporta la sicurezza di 1 bicchiere di vino al giorno per la cardioprotezione in pazienti a rischio sia di cardiopatia ischemica che di NAFLD.

Ekstedt (Ekstedt M, Scand J Gastroenterol, 2009) ha studiato con biopsie appaiate 71 pazienti con NAFLD. Dopo un follow-up medio di 13.8 anni la proporzione di pazienti che riportavano un forte consumo episodico di alcol almeno una volta al mese era più alta tra coloro che avevano una significativa progressione fibrotica (più di uno stadio di fibrosi oppure lo sviluppo di epatopatia terminale) e si osservava anche una tendenza verso un più elevato consumo d'alcol settimanale. Alla regressione logistica multivariata binaria i fattori associati alla progressione fibrotica erano il forte consumo d'alcol episodico e l'insulinoresistenza. Gli Autori concludono che a pazienti con NAFLD occorrerebbe consigliare di astenersi dal forte consumo alcolico episodico.

Cotrim (Cotrim HP, Eur J Gastroenterol Hepatol, 2009) studiando 132 pazienti sottoposti ad epatobiopsia in corso di chirurgia bariatrica hanno osservato che la presenza di insulinoresistenza era simile in coloro che presentavano consumo d'alcol moderato (tra 20 e 40 grammi al giorno) o assente (81.3 e



78.7%), ma significativamente minore nel gruppo che faceva un lieve consumo d'alcol ovvero < 20 grammi d'alcol (54%, $P < 0.05$). Gli Autori concludono che il consumo d'alcol lieve-moderato può esercitare un effetto protettivo contro l'insulinoresistenza nel grave obeso ma non ha alcun effetto sulla severità infiammatoria e fibrotica dell'epatopatia.

Conclusioni

I dati riassunti sembrano indicare che, relativamente al suo rapporto con la SM l'alcol possa rientrare nella definizione di "farmaco", ovvero sostanza dotata di proprietà tossiche (pro SM) o terapeutiche (anti-SM) in funzione della dose d'impiego.

Esistono quindi i presupposti biologici ed epidemiologici per non proibire, in soggetti sani, il consumo di dosi moderate di alcol. In tali individui è probabile che gli effetti benefici sopravanzino quelli dannosi dell'alcol. Se, tuttavia, un moderato consumo d'alcol possa essere proposto per combattere la SM o la NAFLD nell'uomo resta da dimostrare con studi designati ad hoc.

Stato di salute e disturbi del comportamento alimentare nell'adolescenza

EMILIO FRANZONI

LUISA IERO

PAOLA GUALANDI

ALESSANDRO PELLICCIARI

UO Neuropsichiatria Infantile,
Ospedale S.Orsola-Malpighi,
Università di Bologna

Non vi è dubbio che la nostra società viva su continui tentativi di condizionare le persone intorno alle necessità di consumo indicando, per quanto possibile, le scelte in diversi settori della vita di relazione. Infatti, tutto ciò che più è collegato al corpo, a partire dal corpo stesso, viene presentato dai mass media secondo certi stereotipi che continuamente compaiono nelle immagini e sulla carta stampata.

Il disagio adolescenziale si manifesta con problematiche che per grandi temi possiamo così riassumere:

- disturbi del comportamento alimentare
- la solitudine, la noia, l'isolamento, la depressione, il suicidio
- le tossicodipendenze, l'alcoolismo
- il bullismo, la trasgressione e la forza del "gruppo"
- disagio nella sfera sessuale
- la violenza e la scomparsa dei tabù

Entro i prossimi 20 anni i bambini e

gli adolescenti (0-18 anni) che soffrono di psicopatologia potrebbero passare (secondo le previsioni dell'OMS) dal 20 al 50% della popolazione presentando problemi tipo ansia, depressione, comportamenti aggressivi, oppositivo-provocatori e disturbi ipercinetici. Sarebbe però troppo semplicistico pensare che "l'esplosione", quasi epidemica, dei Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA) osservata in questi ultimi dieci anni sia collegata soltanto alle pressioni di "agenti" esterni alle persone.

È sicuramente una patologia "al femminile" in quanto colpisce circa il 90-95% di persone di sesso femminile in una età prevalente (ma non esclusiva) tra i 12 e 24 anni. Molto importante oggi è la consapevolezza che vi sia una base genetica sulla quale gli eventi più o meno acuti della vita giochino un ruolo determinante.

I DCA costituiscono una patologia complessa di tipo psicologico, biologico



e sociale e legata allo sviluppo in quanto, con caratteristiche diverse, si presentano anche in età infantile. Definite come **patologie dello sviluppo**, piuttosto che "solo" mentali, si distribuiscono lungo un continuum assumendo caratteristiche differenti nelle diverse fasce di età. Clinici e ricercatori hanno sottolineato quanto l'evoluzione dei disturbi alimentari infantili (in termini di continuità

temporale e tendenza a persistere) rappresentino fattori di rischio per lo sviluppo di ulteriori disturbi evolutivi:

- lo scarso appetito e il rifiuto selettivo del cibo possono essere predittivi di un disturbo anoressico adolescenziale
- le irregolarità del comportamento alimentare e la pica possono costituire fattori di rischio per la bulimia nervosa in adolescenza

Nonostante questa distribuzione epidemiologica nelle diverse fasce di età, un comportamento “anoressico” è già sicuramente osservabile nel corso della prima infanzia (0-3 anni) mentre un comportamento a tipo “binge eating” è invece riscontrabile dalla terza infanzia (6-10 anni).

Inoltre è sempre più evidente che l'alimentazione dei primi anni di vita è in grado di influenzare le abitudini e lo stato di salute a lungo termine.

Pertanto in una ipotesi di prevenzione si tratterebbe di rafforzare i fattori protettivi quali:

- educazione ai valori etici,
- responsabilità individuale,
- sviluppo di capacità critica e di discernimento,
- creare nuovi modelli di vita.

A questi si dovrebbero aggiungere obiettivi ideali individuali:

- Autostima
- Fiducia e rispetto verso se stessi,
- Capacità di comunicazione e di gestire le proprie emozioni,
- Incoraggiamento di un approccio più critico verso le pressioni socioculturali verso la magrezza,

- Decentramento del pensiero dal proprio corpo al “sé”,
- Miglioramento delle relazioni familiari e della capacità di gestire gli eventi stressanti,
- Riduzione del perfezionismo.

Il **rapporto privilegiato** del pediatra di base e del medico di famiglia con il proprio paziente consentirebbe di conoscere meglio i **fattori di rischio delle singole persone** che

potrebbero determinare lo sviluppo di disturbi del comportamento alimentare e di attivare un percorso che coinvolga strutture e figure competenti nell'aiutare il singolo individuo.

Non dimentichiamo infine anche il rapporto privilegiato dell'insegnante con il proprio alunno/a sempre nell'ottica di aggiungere elementi di conoscenza della persona a rischio.

**I Disturbi
del Comportamento
Alimentare
costituiscono
una patologia
complessa
di tipo psicologico,
biologico e sociale
e legata allo sviluppo
in quanto,
con caratteristiche
diverse, si presentano
anche in età infantile**



NutriMI - Maggio 2009

Con il contributo speciale di

Barilla G. e R. Fratelli

Via Mantova, 166 - 43100 Parma
www.mulinobianco.it

CIB - Centro Informazione Birra

Via G. B. de Rossi, 10 - 00161 Roma
www.birrainforma.it

Groupe Seb Italia S.p.A.

Via Montefeltro 4 - 20156 Milano
www.tefal.it

Indena S.p.A

Viale Ortles, 12 - 20139 MILANO
www.indena.com

McDonald's Italia

Via Battistotti Sassi 11/A - 20133 Milano
www.mcdonalds.it

Nestlè S.p.A.

Viale Richard Giulio 5 - 20143 Milano
www.nestle.it

Parmalat S.p.A.

Via Milano 1, 43044 - Collecchio (Parma)
www.parmalat.it

Riso Gallo S.p.A

Viale Riccardo Preve 4 - 27038 Robbio (PV)
www.risogallo.it

Solo Italia S.r.l.

Via F.lli Cervi, 41 - 20010 OSSONA (MI)
www.fattoriescaldasole.it

Unilever Italia S.r.l.

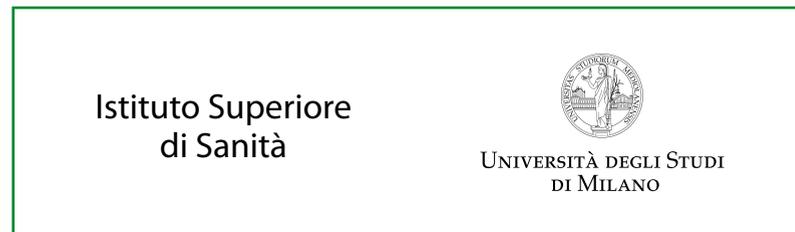
Via Paolo di Dono 3/a - 00142 Roma
www.lipton.it

Le Giornate Nazionali di Nutrizione Pratica 2009

Con il patrocinio di



Con l'alto patrocinio scientifico di



Con il patrocinio scientifico di



Con il contributo speciale di

