

A cura di

Gianfranco Liguri Massimo Stefani

Nutrizione e dietologia

Aspetti clinici dell'alimentazione

Seconda edizione



NUTRIZIONE **ZANICHELLI**

A cura di

Gianfranco Liguri Massimo Stefani

Nutrizione e dietologia

Aspetti clinici dell'alimentazione

Seconda edizione

NUTRIZIONE ZANICHELLI

Indice generale

Prefazione	IX	Probiotici	90
Introduzione alla prima edizione	X	Prebiotici	92
Autrici e autori	XIII	Schede	
1 Alimentazione, nutrizione, benessere	1	A Ruolo del rame nella patogenesi dell'Alzheimer	88
<i>Gianfranco Liguri, Donatella Lippi</i>		B Ruolo dello zinco nella prevenzione dell'iperplasia prostatica benigna	89
L'alimentazione	1	3 Alimentazione e metabolismo	93
La nutrizione	1	<i>Gianfranco Liguri</i>	
La dietetica	1	Il ricambio	93
Le abitudini alimentari	3	L'omeostasi: resilienza attiva contro il cambiamento	94
■ Modalità di procacciamento del cibo	4	Metabolismo	95
■ Fattori che influenzano le scelte alimentari	5	Aspetti energetici del metabolismo	96
■ Interdizioni alimentari	6	■ Bilancio energetico	98
■ Comportamenti alimentari riferibili a tradizioni etniche o religiose	12	Digestione e assorbimento degli alimenti	107
■ Classificazione delle diete	16	■ Digestione e assorbimento delle proteine alimentari	108
La nutrizione umana in salute e nella malattia	17	■ Digestione e assorbimento dei glicidi alimentari	111
■ Malnutrizione	18	■ Digestione e assorbimento dei lipidi alimentari	113
Alimentazione e benessere	22	■ Digestione e assorbimento degli acidi nucleici	116
2 Alimenti e sostanze nutrienti	23	■ Assorbimento dei sali minerali e delle vitamine	117
<i>Gianfranco Liguri</i>		Destino metabolico dei nutrienti	118
Gli alimenti: natura e funzione	23	■ Processi anabolici	118
Le frodi alimentari	27	■ Processi catabolici	125
■ Modificazioni a carico delle sostanze alimentari	28	■ Geni e nutrizione	141
I nutrienti	32	■ Orientamenti per un corretto regime nutrizionale	143
■ Classificazione	32	Schede	
■ Antinutrienti	32	A La gotta	139
■ Fitochimici	33	4 Sostanze nutraceutiche	145
Fabbisogni nutrizionali	37	<i>Gianfranco Liguri, Giuseppe Palmiotto, Massimo Stefani</i>	
Le proteine nell'alimentazione	44	Parte I - Nutraceutica e alimentazione	145
■ Fabbisogno proteico	46	Il potere curativo del cibo	145
■ Carne	49	■ Alimenti funzionali	145
■ Prodotti ittici	51	Antiossidanti	146
■ Legumi	52	■ Stress ossidativo	146
I glicidi nell'alimentazione	54	Antiossidanti fisiologici	151
■ Cereali	56	Antiossidanti alimentari	153
I lipidi nell'alimentazione	60	■ Polifenoli	154
Acidi nucleici	66	Antiaggreganti	156
Altri costituenti organici	66	Alicamenti	156
I nutrienti essenziali	68		
■ Vitamine	68		
■ Acqua e sostanze minerali	79		

Parte II - Polifenoli vegetali, la farmacia della natura	161
I polifenoli vegetali nell'alimentazione e in medicina	161
▪ Classificazione dei polifenoli vegetali	162
▪ Conclusioni	178
Schede	
A I polifenoli interagiscono col microbiota intestinale	165

5 **Prodotti per particolari usi nutrizionali e integratori alimentari**

Rita Pecorari

Prodotti alimentari destinati a un'alimentazione particolare	179
Alimenti per lattanti e alimenti di proseguimento	183
Sostituti di uno o più pasti per il controllo del peso	185
Prodotti dietetici destinati a fini medici speciali	187
Integratori alimentari	188
Additivi	194
Aromi	197

6 **Elementi di tossicologia alimentare**

Riccardo Ciuti

Introduzione	199
▪ La filiera alimentare e la contaminazione degli alimenti	200
▪ Principali cause di deterioramento dei prodotti alimentari	203
▪ Il ruolo dell'HACCP nel monitoraggio della filiera alimentare	203
Le tossinfezioni alimentari	204
▪ Alimenti contaminati da agenti patogeni o dalle loro tossine	204
Tossine animali e vegetali	212
▪ Funghi velenosi	213
▪ Erbe e piante velenose o potenzialmente tossiche	216
▪ Interazioni tra fitonutrienti e farmaci	216
▪ Classificazione dei vegetali contenenti principi tossici	218
▪ Piante ad azione cianogenica	219
▪ Piante ad azione nefrotossica	219
▪ Piante ad azione epatotossica	220
▪ Piante ad azione cardiottossica	220
▪ Piante ad azione neurotossica	221
▪ Alimenti vegetali comuni contenenti principi tossici	223
Animali acquatici velenosi (biotossine marine)	227

Tossine derivanti dalla biodecomposizione del cibo	231
Intossicazioni da agenti chimici, fisici e biologici	232
▪ Sostanze nocive dopo lavorazione, trattamento e confezionamento di alimenti	232
Xenobiotici antropogenici	237
▪ Farmaci impiegati in veterinaria	237
▪ Xenobiotici usati in agricoltura	238
▪ Insetticidi	239
▪ Ratticidi	240
▪ Diserbanti e defoglianti	240
▪ Fungicidi o anticrittogamici	241
▪ Lumachicidi	241
▪ Acaricidi	241
▪ Larvicidi	241
Fertilizzanti	242
Xenobiotici da lavorazioni industriali	242
Metalli	244
Additivi	248
▪ Conservanti o preservanti	249
▪ Antiossidanti	250
▪ Dolcificanti	251
▪ Coloranti	252
▪ Esaltatori di sapidità	253
▪ Addensanti, emulsionanti, gelificanti, stabilizzanti	254
▪ Correttori di acidità	254
▪ Lucidanti o leviganti	255
▪ Aromatizzanti	255
▪ Additivi illegali	255
Contaminazione da radionuclidi	256
Intolleranze alimentari	256
Cibi da organismi geneticamente modificati ..	256
Nuovi alimenti	257
▪ Insetti, il cibo del futuro tra rischi alimentari e aspetti nutrizionali	257
▪ Carne coltivata: il cibo del futuro?	257
Schede	
A Il dr. Bruce e la febbre maltese	204
B L'ergot	212
C Leggende sull'<i>Amanita muscaria</i>	215
D Il riso sardonico	221
E Le proprietà leggendarie della mandragora ..	222
F Il caso «Seveso»	243
G Il piombo come inquinante tossico	245
H La «Terra dei fuochi»	249

7 **Alimentazione in gravidanza e allattamento**

Giorgio Mello, Serena Ottanelli, Sara Biagioni

Introduzione	259
▪ Modificazioni metaboliche in gravidanza	259
▪ Stato nutrizionale preconcezionale e incremento ponderale raccomandato in gravidanza	262

Fabbisogno nutrizionale in gravidanza	264
■ Fabbisogno energetico	264
■ Macronutrienti	264
■ Micronutrienti	266
Rischi legati a particolari alimenti	269
■ Pesce: metilmercurio e diossine	269
■ Alimenti voluttuari	270
■ Malattie infettive legate agli alimenti	271
Condizioni particolari	273
■ Le diete vegetariane	273
■ Celiachia	275
■ Post chirurgia bariatrica	277
Alimentazione in alcune complicanze comuni in gravidanza	278
■ Pirosi gastrica e reflusso	278
■ Nausea e vomito	279
■ Stipsi	279
■ Voglie	279
■ Alimentazione nel diabete gestazionale	279
Nutrizione nell'allattamento	280
■ La lattazione	280
■ I principali vantaggi dell'allattamento al seno	281
■ Fabbisogno nutrizionale materno durante l'allattamento	281
■ Indicazioni nutrizionali durante l'allattamento	282

8 Alimentazione in età evolutiva

Stefano Stagi, Gianfranco Liguri

Specificità fisiologiche, metaboliche, endocrinologiche dell'età evolutiva	283
Fabbisogno energetico, macronutrienti, micronutrienti	284
■ Fabbisogni alimentari nel primo anno di vita	286
■ Fabbisogno energetico	294
■ Fabbisogno glicidico	295
■ Fabbisogno lipidico	295
■ Fabbisogno proteico	295
■ Fabbisogno di acqua, vitamine e sostanze minerali	297
Fabbisogni nutrizionali nella pubertà e nell'adolescenza	303
Fabbisogni nutrizionali e attività fisica in età evolutiva	304

9 Nutrizione nello sport

Daniele Pacini

Introduzione	307
Metabolismo e sport	307
Nutrizione nello sportivo	309
Integrazione nello sport	311
La donna atleta	315
L'atleta adolescente	317

L'atleta sopra i 65 anni	317
Diabete e sport	318

10 Ruolo dell'alimentazione nella prevenzione delle patologie

Gianfranco Liguri, Francesco Sofi, Monica Dinu

Il modello alimentare mediterraneo	321
■ La dieta mediterranea dal 2010 è patrimonio culturale immateriale dell'Umanità	322
■ I capisaldi della dieta mediterranea	326
■ Contenuto in antiossidanti naturali	328
■ Linee Guida	328
■ Piramide alimentare e <i>MyPlate</i>	328
I regimi vegetariani	330
■ I motivi alla base della scelta vegetariana	330
■ Vegetariani in numeri	330
■ Posizioni ufficiali e Linee guida sulla dieta vegetariana	331
■ Sintesi delle raccomandazioni	332
■ Piramide alimentare vegetariana	332
■ Benefici della dieta vegetariana	332
Ruolo dell'attività fisica nella prevenzione delle malattie cronico-degenerative	335
■ Attività fisica: perché fa bene?	335
Dieta e prevenzione delle malattie cardiovascolari	336
■ Indicazioni per una dieta ottimale nella prevenzione delle malattie cardiovascolari	338
Dieta e prevenzione della malattia di Alzheimer	340
■ Abitudini alimentari e malattia di Alzheimer	340
■ Dieta mediterranea e malattia di Alzheimer	341
Dieta e prevenzione dell'osteoporosi	342
■ Fabbisogno di calcio	342
■ Fonti alimentari di calcio e vitamina D	343
■ Altri nutrienti utili al benessere dell'osso	343
■ Alimentazione pro-longevità	345
Schede	
A Il contributo italiano alla scoperta di Ancestral Keys	323
B Un pilastro della dieta mediterranea: l'olio di oliva	324
C Un altro protagonista della dieta mediterranea: il vino rosso	326
D La cucina vegetariana nel Settecento	331

11 Aspetti dietetici nelle dislipoproteinemie

Stefano Giannini, Gianfranco Liguri, Pietro Amedeo Modesti

Le lipoproteine	347
■ Chilomicroni	348
■ VLDL	349
■ LDL	349

17 Aspetti dietetici nelle patologie del canale alimentare 477

Mario Lombardi

Introduzione	477
Patologia acido-correlata	477
■ Malattia da reflusso	477
■ Gastrite	479
■ Ulcera peptica	480
Malattia celiaca, celiachia, enteropatia da glutine	482
Lo stomaco operato	484
Sindrome dell'intestino corto	486
■ Malattie infiammatorie croniche intestinali	486
Disturbi cronici del funzionamento intestinale	489
■ Sindrome del colon irritabile	489
■ Fodmap	491
■ Diverticolosi	491
■ Stipsi cronica	493
Epatiti	495
Pancreatiti	496
Schede	
A Il glutine	483

18 Trattamenti dietetici nelle malattie metaboliche ereditarie 499

Maria Alice Donati, Francesca Pochiero

Introduzione	499
Errori congeniti del metabolismo: generalità	500
Disordini del metabolismo degli amminoacidi	510
■ Fenilchetonuria	511
■ Tirosinemia	514
■ Alcaptonuria	516
■ Omocistinuria	517
Organico-acidurie	518
■ Propionico-aciduria, metilmalonico-aciduria, isovalerico-aciduria	518
■ Glutarico-aciduria di tipo 1	523
■ Malattia delle urine a sciroppo d'acero	525
Difetti del ciclo dell'urea	528
Disordini del metabolismo del fruttosio	531
■ Intolleranza ereditaria al fruttosio	531
■ Difetto di fruttosio 1,6-bisfosfatasi	532
Disordini del metabolismo del galattosio	533
Le glicogenosi	534
■ GSD-I (malattia di von Gierke)	535
■ GSD-III (malattia di Cori)	536
■ GSD-IV (malattia di Andersen)	536
■ GSD-II (malattia di Pompe)	536
■ Terapia dietetica nelle glicogenosi	537
Difetti della β-ossidazione degli acidi grassi	540

■ Deficit primario di carnitina	542
■ Deficit di carnitina palmitoil trasferasi I	542
■ Deficit di carnitina acilcarnitina translocasi	542
■ Deficit di carnitina palmitoil trasferasi II	543
■ Deficit di deidrogenasi (ETF)	543
■ Deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena corta	543
■ Deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena media	543
■ Deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena molto lunga	545
■ Deficit di proteina trifunzionale mitocondriale e deficit di 3-idrossiacil-CoA deidrogenasi a catena lunga	548

Schede

A Patologie attualmente identificabili allo screening neonatale tramite LC-MS/MS	502
---	-----

19 Disturbi del comportamento alimentare 551

Carolina Lo Sauro, Carla Dini, Valdo Ricca

DCA: definizione e criteri classificativi.	
Valutazione del grado di rischio	551
■ Criteri diagnostici	551
■ Trattamenti psicologici-motivazionali e nutrizionali	555
Anoressia nervosa (AN)	557
■ Criteri diagnostici	557
Bulimia nervosa (BN)	560
■ Criteri diagnostici	560
Disturbo da alimentazione incontrollata	563
■ Criteri diagnostici	563
■ Trattamento	564
Picacismo	565
■ Criteri diagnostici	565
■ Trattamento	566
Trattamento nella rialimentazione delle forme di grave malnutrizione proteico-energetica in corso di anoressia nervosa	566
■ La sindrome da <i>refeeding</i>	569

20 Nutrizione artificiale 573

Vittorio Pavoni

Cenni storici e principi generali	573
Definizione di nutrizione artificiale	573
La malnutrizione nel paziente ospedalizzato	574
■ Classificazione e gravità della MPC	574
■ Conseguenze negative della MPC	574
■ L'ipermetabolismo	575
■ Il riposo intestinale	575
■ La farmaconutrizione	575
■ L'immunonutrizione	576
■ La valutazione dello stato nutrizionale	576

■ I fabbisogni nutrizionali	577
■ Criteri di scelta tra NP e NE	580
La nutrizione parenterale	580
■ Tipi di accessi vascolari per NP	581
■ I substrati calorici	582
■ Sorveglianza in corso di NP	586
■ Complicanze della NP	586
La nutrizione enterale	587
■ Miscele nutritive disponibili: caratteristiche	588
■ Miscele nutritive enterali	589
■ La nutrizione artificiale e la clinica	593
■ La nutrizione artificiale nelle malattie infiammatorie intestinali	595

21 Altre patologie di interesse dietetico

Francesco di Piero, Giuseppe Palmiotto

Neoplasie	599
■ Generalità, classificazione, fattori di rischio	599
■ Terapie	601
Cefalee	611
■ Generalità, classificazione, patogenesi	611
■ Emicrania e nutraceutici	613
■ Emicrania dieto-precipitata	613
Colelitiasi	614
Osteoporosi	616
■ Terapie	617
Pancreatiti	619
■ Pancreatite acuta	619
■ Pancreatite cronica	620
■ Approccio nutraceutico-fitoterapico alla pancreatite	621
Epatiti	622
■ Epatite cronica	624
■ Epatopatia e nutraceutici	625
Stipsi	627
Carie dentaria	629
Approccio nutraceutico alle patologie oftalmiche	630
■ Glaucoma	630
■ Degenerazione maculare senile (AMD)	634
■ Retinopatia diabetica	638
■ Nutraceutici in altre patologie oculari	642
Integratori: il problema della biodisponibilità	642
Schede	
A Dodecalogo dell'OMS per la prevenzione delle neoplasie	602

22 Aspetti evolutivi dell'alimentazione

Giovanni Delfino, Donatella Lippi

L'alimentazione nel processo evolutivo dei vertebrati	645
■ Introduzione	645
■ Alimentarsi senza poter chiudere la bocca	645
■ Alimentarsi tramite le fauci	648
■ La sospensione dell'arco orale	650
■ Le specializzazioni alimentari degli uccelli	654
■ I dispositivi alimentari dei mammiferi	656
■ I fondamenti neurali ed etologici delle strategie alimentari dei vertebrati	658
Schede	
A Squali omeodonti e squali eterodonti	646
B Le strutture specializzate dell'intestino dei condroitti e degli osteitti	652
C Il ruolo della lingua nelle strategie alimentari dei vertebrati	653
D Le proprietà cinetiche del cranio degli squamati	655
Crediti delle figure	659
Indice analitico	660

Le risorse digitali

A questo indirizzo sono disponibili le risorse digitali di complemento al libro:

universita.zanichelli.it/liguri2e

Per accedere alle risorse protette è necessario registrarsi su **my.zanichelli.it** inserendo il codice di attivazione personale che si trova sul bollino argenteo nella prima pagina del libro.

Dal sito del libro è possibile:

- scaricare **approfondimenti e materiali di consultazione**, quali, a titolo di esempio, tabelle LARN, tabelle nutrizionali, elenco dei valori di riferimento;
- consultare la **bibliografia** (richiamata nel testo dai numeri tra parentesi quadre);
- accedere direttamente alla versione **Ebook**.

Le risorse digitali sono disponibili per chi acquista il libro nuovo. L'accesso all'Ebook e alle risorse digitali protette è personale, non condivisibile e non cedibile, né autonomamente né con la cessione del libro cartaceo.

Prefazione

Negli ultimi dieci anni, la scienza della nutrizione clinica ha subito una profonda evoluzione, guidata da nuove scoperte biologiche, dallo sviluppo di tecnologie avanzate e dalla crescente comprensione dell'interazione tra genetica, microbiota e alimentazione. L'aggiornamento di questo manuale si è reso dunque necessario per integrare le più recenti acquisizioni scientifiche e fornire a chi studia e ai professionisti della nutrizione un quadro attuale e fondato sulle evidenze più consolidate.

Uno degli aspetti più rilevanti di questa trasformazione è l'avvento della nutrigenomica e della nutrigenetica, discipline che hanno aperto nuove prospettive nell'ambito della personalizzazione dell'intervento nutrizionale. La possibilità di analizzare il profilo genetico di una persona, e di correlare specifiche varianti con la risposta metabolica ai nutrienti, ha reso la dietetica clinica sempre più precisa ed efficace. L'uso di test genetici e di biomarcatori avanzati consente oggi di individuare predisposizioni a malattie metaboliche, ottimizzare l'intervento dietetico e migliorare la prevenzione di patologie cronico-degenerative.

Parallelamente, la ricerca sul microbiota intestinale ha portato a una vera e propria rivoluzione nel concetto di nutrizione. È ormai evidente come la composizione e la funzionalità del microbiota influenzino il metabolismo, il sistema immunitario e perfino la salute mentale. Gli approcci dietetici basati sulla modulazione del microbiota, attraverso prebiotici, probiotici e simbiotici, si stanno affermando come strumenti fondamentali nella gestione di numerose condizioni patologiche, dalla sindrome dell'intestino irritabile alle malattie metaboliche e autoimmuni.

L'integrazione di tecnologie digitali nella pratica dietologica è un altro elemento di cambiamento. L'uso di applicazioni per il monitoraggio alimentare, dispositivi indossabili per la valutazione del dispendio energetico e intelligenza artificiale per l'analisi dei dati nutrizionali sta trasformando il modo in cui si raccolgono e interpretano le informazioni sullo stato nutrizionale. La telemedicina e il telemonitoraggio stanno inoltre ampliando l'accessibilità e l'efficacia dell'assistenza nutrizionale, permettendo un follow-up più costante e personalizzato.

Anche le linee guida nutrizionali internazionali hanno subito aggiornamenti significativi. Le nuove raccomandazioni pongono una crescente enfasi sulla qualità degli alimenti, sulla sostenibilità delle scelte alimentari e sull'impatto ambientale delle diete. Il concetto *one health*, che considera la salute umana, animale e ambientale come interconnesse, sta influenzando profondamente l'approccio dietologico moderno, promuovendo modelli alimentari sostenibili e basati su evidenze scientifiche.

Questo manuale, pur mantenendo la sua impostazione didattica e la sua organizzazione sistematica, si è evoluto per riflettere tali cambiamenti. I capitoli sono stati aggiornati alla luce delle nuove conoscenze e arricchiti con sezioni dedicate alla nutrizione di precisione, alle strategie di intervento basate sulla modulazione del microbiota e all'uso delle nuove tecnologie per l'analisi e la gestione nutrizionale. Inoltre, è stata posta maggiore attenzione all'aspetto critico e metodologico della ricerca scientifica, per aiutare gli studenti a discernere tra dati affidabili e tendenze prive di solido supporto sperimentale.

Nella costruzione di questa nuova edizione, abbiamo seguito il principio della rigorosa adesione alle fonti scientifiche più accreditate, incluse le pubblicazioni più recenti su PubMed e le linee guida delle principali istituzioni sanitarie internazionali. La collaborazione con esperti di diversi ambiti – dalla biochimica alla fisiologia, dalla clinica alla tecnologia alimentare – ha permesso di garantire un approccio interdisciplinare e aggiornato.

L'auspicio è che questo testo continui a rappresentare un riferimento autorevole per la formazione in nutrizione clinica, offrendo strumenti aggiornati e scientificamente validati a studenti, professionisti e ricercatori del settore. La nutrizione, come ogni disciplina scientifica, è in continua evoluzione, e il nostro obiettivo è fornire una guida affidabile e al passo con i tempi, senza cadere nelle facili suggestioni delle mode alimentari, ma ancorandoci saldamente alle evidenze sperimentali e cliniche più solide.

A tutti coloro che leggeranno queste pagine, l'augurio è di trovare in esse spunti di approfondimento, strumenti operativi e soprattutto una chiara consapevolezza del ruolo centrale della nutrizione nella salute individuale e collettiva.

I curatori,
Gianfranco Liguri e Massimo Stefani

Introduzione alla prima edizione

Alcune parole di introduzione sono necessarie per spiegare le finalità di questo manuale e le motivazioni che mi hanno indotto a curarne la pubblicazione. Data la mole di conoscenze e il continuo rinnovamento che oggigiorno caratterizza ogni campo del sapere, chi si appresti a trattare in modo sistematico e con ambizioni di completezza una materia di ampio respiro, quale può definirsi la dietologia clinica moderna, rischia di porsi, alla vista degli esperti delle varie scuole e specialità, in una condizione di parzialità e di inadeguatezza. Effettivamente con la sola, eventuale, eccezione del metabolismo nei suoi aspetti energetico e materiale, ciascun argomento di cui si tratta è meglio noto ad altri autori che a me. Si potrebbe concludere che non si dovrebbero scrivere libri di ampio respiro, oppure che alla mancanza di onniscienza, sia pure settoriale, si potrebbe porre rimedio raccogliendo monografie specialistiche scritte da vari autori. Questa soluzione, tuttavia, penalizzerebbe il carattere di unitarietà e di armonica coerenza che necessariamente deve essere uno dei tratti qualificanti di un manuale con finalità didattiche e di aggiornamento professionale. Ho perciò adottato una soluzione in grado di contemperare le esigenze della trattazione specialistica delle singole condizioni fisiopatologiche di rilevante interesse dietetico con l'esigenza di organicità della trattazione, affidando la scrittura di ciascun capitolo monografico a uno o più esperti della materia trattata e riservando al curatore le attività di coordinamento e armonizzazione.

Un'altra considerazione è necessaria per chiarire la scelta dello strumento editoriale tradizionale in un periodo storico di rapidissima trasformazione dei mezzi di comunicazione delle informazioni. In altri termini, è necessario chiedersi se sia utile un testo di aggiornamento su una disciplina scientifica – su qualsiasi disciplina scientifica – in un tempo in cui tutte le informazioni e le nuove acquisizioni della conoscenza sono immediatamente disponibili attraverso i mezzi di comunicazione, la rete in primis.

La risposta, affermativa, può essere fornita dall'evidenza della vasta pubblicistica di manuali didattici, di trattati specialistici e di testi di divulgazione tecnici e scientifici, attualmente disponibile. Questo dato dimostra come una trattazione organica, strutturata e orientata verso un preciso target di destinatari di una materia, offra sia al curioso che allo studioso una fruibilità e una validità assai più utili rispetto alla caotica raccolta di una innumerevole mole di dati e informazioni disorganizzati reperibili in rete o tramite altri media. L'utilità di una trattazione tematica è tanto maggiore quanto più gli autori saranno riusciti a realizzare un compendio davvero coerente, funzionale e adeguato al target cui è destinato: tale trattazione deve rendere disponibile un sottoinsieme dell'universo conoscitivo in grado di ottimizzarne, in senso temporale e culturale, la comprensione e l'apprendimento.

Ciò è ancora più vero trattandosi, in questa fattispecie, di una materia soggetta a rilevanti distorsioni e strumentalizzazioni a fini meramente commerciali. La sua diffusione è in effetti caratterizzata da un livello qualitativo talmente eterogeneo della divulgazione dei concetti, dei dati, delle interpretazioni e delle sintesi, da non consentire, se non dopo specifica formazione, di distinguere il dato attendibile dalla diceria, la notizia estemporanea dalle teorie consolidate, di separare il grano dal loglio.

Uno stimolo decisivo per intraprendere la cura di questo manuale di dietologia clinica mi è stato certamente fornito dal constatare le influenze di una comunicazione mediatica pervasiva, dilettantistica e sovente strumentale sull'opinione pubblica e sulle pratiche nutrizionali. L'ignoranza e l'inosservanza dei precetti di una disciplina che può a pieno diritto essere annoverata tra le cosiddette "scienze esatte" – cui sono tributarie discipline quali la fisica, la biologia, la patologia, la biochimica, la fisiologia – possono produrre effetti che possono rivelarsi deleteri per la salute. D'altro canto, la dietoprevenzione e la dietoterapia possono utilmente, e talvolta in maniera predominante rispetto ad altre competenze, informare le conoscenze e integrare le pratiche di profilassi e di terapia medica nei confronti di un numero rilevante di condizioni patologiche.

L'atto del mangiare, insieme alla copula, al respiro e alla deiezione, è una delle attività umane che più ci richiamano all'immanenza della nostra natura animale. Se la nutrizione del corpo assicura al motore interno il rifornimento di energia e materia per il proprio funzionamento e la sua manutenzione – se, in altre parole, sostiene la vita – l'alimentazione ne costituisce il *modus*, e i nutrienti ne sono l'essenza. Redigere un testo su questa materia significa toccare una delle corde più profonde e istintive del nostro essere e comporta vaste implicazioni di carattere filosofico, evolutivo, ecologico, anatomico, termodinamico ecc. In questo manuale gli aspetti "umanistici" verranno solo sfiorati, per inevitabili ragioni pratiche ed economiche, al fine di focalizzare l'attenzione sul tema dichiarato dal titolo: gli aspetti dell'alimentazione e della nutrizione rilevanti per la prevenzione e la cura delle malattie.

Lo stile e i contenuti della trattazione indubbiamente denunceranno l'estrazione biochimica del curatore, e tuttavia una visione dell'alimentazione e della dietologia clinica che privilegi questa prospettiva può essere consentita se si classifica, senza peccare di partigianeria, questa disciplina nell'ambito dell'ecologia biochimica, ovvero dello "studio degli scambi materiali ed energetici tra un organismo vivente in condizioni di omeostasi metabolica e il suo ambiente". Così inquadrata, l'alimentazione può essere vista come il trasferimento, attraverso i meccanismi dell'assunzione del cibo, di materia ed energia dall'ambiente all'organismo, seguito dalle successive trasformazioni biochimiche che occorrono al suo interno e dalla cessione all'ambiente dell'energia e dei prodotti finali del catabolismo endogeno. In altri termini l'alimentazione rappresenta, in questo quadro, il flusso in ingresso di sostanze dall'ambiente esterno all'organismo – inteso come sistema termodinamico aperto – e da questo di nuovo all'ambiente. Tale trasferimento è necessario a mantenere il sistema aperto in condizioni di equilibrio dinamico, caratterizzato da un contenuto di energia libera superiore – e da un contenuto entropico inferiore – a quello del suo ecosistema. La nutrizione, d'altro canto, può essere considerata come l'insieme dei rapporti biochimici dinamici che intercorrono tra le sostanze apportate dagli alimenti e il metabolismo di un essere vivente.

In questa visione prospettica, l'attributo «clinica» si riferisce a detto flusso di materia ed energia, quando sia atto a correggere le condizioni di allostasi o disomeostasi metabolica e, in senso lato, fisiologica, per ripristinare il normale stato di omeostasi, o a prevenirne i disturbi; in questo senso, lo stato di malattia si può definire, secondo la concezione ippocratica, come una perdita delle condizioni stazionarie di equilibrio dinamico dell'organismo. Gli spettacolari avanzamenti della biologia molecolare degli ultimi decenni hanno permesso di studiare e chiarire, in molte condizioni fisiopatologiche, gli eventi molecolari alla base di tali rotture dell'equilibrio dinamico, e di descriverli ogni volta che si è ritenuto utile.

Uno dei fini, spero non velleitario, della trattazione è quello di riuscire a trasmettere a chi legge la percezione della complessità, dell'intrinseca razionalità e della rigorosa scientificità della disciplina e, per converso, della bizzarra vacua e non di rado nociva delle mode ricorrenti e pervadenti, imposte con finalità mercantili da parte di società, di profani e anche di professionisti o sedicenti tali sovente sprovvisti, oltre che degli opportuni scrupoli etici, anche delle necessarie competenze.

Il manuale è stato organizzato in modo schematico, così da renderne agevole la fruizione e facilitare il reperimento delle informazioni a uso operativo. I regimi dietetici sono descritti insieme a esempi di schemi alimentari con indicazioni per l'uso, possibili effetti non desiderati e controindicazioni, strategie di valutazione nutrizionale e potenziali interazioni farmacologiche. Dove invalsi nell'uso, sono stati indicati l'acronimo e la corrispondente definizione inglese di alcuni termini o espressioni tecniche. Alcuni approfondimenti e materiali di consultazione, disponibili in formato pdf nel sito del libro, all'indirizzo universita.zanichelli.it/liguri2e, potranno fornire uno strumento di rapida consultazione per i più comuni parametri usati nella pratica professionale. Ciascun capitolo è dotato di una concisa lista di referenze bibliografiche, anch'essa disponibile nel sito del libro, utile all'approfondimento dei temi trattati. Nel ricercare le fonti di consultazione e aggiornamento si è seguito il criterio canonico di considerare in primo luogo la bibliografia scientifica internazionale reperibile su PubMed, oltre alle norme e alle linee guida di organismi ed enti nazionali e internazionali accreditati, alle pubblicazioni didattiche più qualificate e ad altri documenti largamente citati e referenziati dalla comunità scientifica. Non sono state, tuttavia, tralasciate anche sorgenti meno «ufficiali», quali i siti web delle associazioni scientifiche e le riviste settoriali di carattere divulgativo. Tali pubblicazioni non di rado sono molto aggiornate e portatrici di nuovi concetti e teorie meritevoli di analisi e di riflessioni comparative. In questi casi, si è usata comunque molta attenzione per evitare di presentare nuove tendenze e ipotesi embrionali, o assiomi scaturiti da scuole di pensiero caratterizzate ideologicamente, alla stregua di tesi scientifiche accreditate.

Pubblicare un testo scientifico è attività complessa, necessariamente non esente da refusi, omissioni ed errori; per questo motivo, gli autori e l'editore sono grati a quanti vorranno segnalarli.

Destinatari dichiarati di quest'opera sono gli studenti e le studentesse universitari dei numerosi corsi, di laurea o post-laurea, che trattano la scienza dell'alimentazione, la dietetica e la nutrizione umana. Certamente è auspicabile, in questa prospettiva, che chi legge sia provvisto delle necessarie conoscenze di fisiologia umana, di patologia generale, di biochimica, di fisica, di biologia generale e delle altre materie propedeutiche a questa disciplina così speciale. Nutro la speranza che possano trarre utili conoscenze e aggiornamenti sulla disciplina anche medici e altri professionisti del settore, cultori, divulgatori scientifici attenti a questa branca della scienza applicata, operatori dei media ecc. Finalità non espressa, e tuttavia immodestamente confidata, è che nel tempo il testo si affermi come riferimento per la progettazione di diete normali e terapeutiche. Confido, inoltre, che la seriosità del titolo non dissuada anche il non esperto dall'avvicinarsi alla lettura del testo e che, anzi, questa stimoli la sua curiosità e lo induca all'approfondimento.

Questo manuale scaturisce da conoscenze e competenze maturate primariamente nell'ambito della Scuola biomedica fiorentina, di cui perciò rappresenta una sorta di emanazione. Il contributo apportato da alcuni autori esterni al mondo accademico ne valorizza il carattere professionale e gli conferisce un accreditamento di più ampio respiro, rispetto a una delle comunità più rappresentative della tradizione scientifica italiana. Sono certo che l'opera di attenta aderenza alle fonti referenziate e la revisione critica dei testi effettuata

da parte del collegio degli autori abbia contribuito in misura rilevante al rispetto per le moderne linee guida internazionali, alla fruibilità da parte dei professionisti, alla qualità complessiva della trattazione. I nomi degli autori che hanno fornito apporti fondamentali o significativi alla trattazione sono riportati all'inizio dei capitoli da loro trattati.

La costruzione della conoscenza scientifica è un processo di continuo rinnovamento; le teorie vengono incessantemente sottoposte a verifica e sfide: anche quelle più granitiche possono frantumarsi sotto il maglio di emergenti, più robuste, costruzioni teorico-sperimentali. Uno degli esempi più rimarchevoli è costituito dalla meccanica classica newtoniana, che ha capitolato nei primi decenni del Novecento di fronte alle rivoluzionarie teorie einsteiniane. La scienza della nutrizione umana e dei suoi rapporti con la prevenzione e la cura delle malattie, essendo basata in larga misura sui risultati di studi epidemiologici più che su consolidate basi deterministiche, è una scienza che più di altre è soggetta a frequenti revisioni e aggiustamenti.

Concetti e pratiche alimentari che si ritenevano indiscutibili vengono confutate e sostituite da nuove acquisizioni, non di rado contrapposte, alla luce delle pubblicazioni sperimentali più recenti o dei risultati di meta-analisi condotte su ricerche sperimentali o epidemiologiche anteriori. Il tentativo, pertanto, di disegnare un quadro statico-assiomatico di queste conoscenze non può che essere destinato a divenire rapidamente inattuale e superato. L'unico approccio adeguato, quindi, a una trattazione sistematica e non effimera della materia non può essere che quello di fotografare, dinamicamente e dialetticamente, l'attualità delle idee e delle pratiche più largamente condivise dalla comunità internazionale degli esperti, senza rinunciare a rappresentare le voci critiche e le posizioni discordanti. Si dovranno comunque evitare le facili suggestioni stimolate dalle ipotesi più moderne e accattivanti, ma non ancora sufficientemente corroborate dai risultati sperimentali o dalle evidenze epidemiologiche.

Un sentito e dovuto ringraziamento ai coautori che hanno condiviso, con entusiasmo, questo impegnativo percorso.

Il curatore,
Gianfranco Liguri

Autrici e autori

[In ordine alfabetico]

Sara Biagioni (Cap. 7), MMG presso Studi medici comunali Sesto Fiorentino

Calogero Lino Cerami (Cap. 14), Nefrologia, dialisi e trapianto, AOU Careggi, Firenze

Riccardo Ciuti (Cap. 6), Nuovo Ospedale S. Giovanni di Dio (1975-1997) e Laboratorio di Farmaco-tossicologia AOU Careggi (1997-2010), Firenze

Giovanni Delfino (Cap. 22), Dipartimento di Biologia, Università degli studi di Firenze

Francesco di Piero (Cap. 21), NICAM, Università degli Studi di Camerino; Dipartimento di Medicina e Chirurgia Università dell'Insubria, Varese; Velleja Research, Milano; MyMicrobiota, Cremona

Carla Dini (Cap. 19), Servizio dietetico, AOU Careggi, Firenze

Monica Dinu (Cap. 10), Dipartimento di Scienze biomediche, sperimentali e cliniche "Mario Serio", Università degli studi di Firenze

Maria Alice Donati (Cap. 18), Malattie metaboliche, AOU Anna Meyer IRCCS, Firenze

Stefano Giannini (Cap. 11), Diabetologia e metabolismo, AOU Careggi, Firenze

Gianfranco Liguri (Cap. 1, 2, 3, 4, 8, 10, 11, 12, 13), Dipartimento di Scienze biomediche, sperimentali e cliniche "Mario Serio", Università degli studi di Firenze

Donatella Lippi (Cap. 1, 22), Dipartimento di Scienze biomediche, sperimentali e cliniche "Mario Serio", Università degli studi di Firenze

Carolina Lo Sauro (Cap. 19), Psichiatra, USL Toscana Centro

Mario Lombardi (Cap. 17), Gastroenterologia ed endoscopia digestiva, USL Toscana Centro

Giorgio Mello (Cap. 7), Ostetricia e Ginecologia, AOU Careggi, Firenze

Pietro Amedeo Modesti (Cap. 11, 15, 16), Medicina dello sport e dell'esercizio, AOU Careggi, Firenze

Serena Ottanelli (Cap. 7), Medicina materno fetale, AOU Careggi, Firenze

Daniele Pacini (Cap. 9), MMG presso ASL 3, Pistoia

Giuseppe Palmiotto (Cap. 21), Nutraceutica srl

Vittorio Pavoni (Cap. 20), Anestesia e Rianimazione, AUSL Toscana Centro

Rita Pecorari (Cap. 5), Consulente tecnico-scientifica; Università di Viterbo, di Siena e di Pisa

Valdo Ricca (Cap. 19), Sezione Psichiatria, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli studi di Firenze

Carlo Maria Rotella (Cap. 12, 13), Dipartimento di Scienze biomediche, sperimentali e cliniche "Mario Serio", Università degli studi di Firenze

Francesco Sofi (Cap. 10), Dipartimento di Scienze biomediche, sperimentali e cliniche "Mario Serio", Università degli studi di Firenze

Stefano Stagi (Cap. 8), Sezione Psichiatria, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli studi di Firenze

Massimo Stefani (Cap. 4), Dipartimento di Scienze biomediche, sperimentali e cliniche "Mario Serio", Università degli studi di Firenze

Si ringraziano per la collaborazione:

Valeria Barbaro (Cap. 13), Dipartimento di Scienze biomediche, sperimentali e cliniche "Mario Serio", Università degli studi di Firenze

Giulia Bruni (Cap. 18), Dietetica professionale, AOU Anna Meyer IRCCS, Firenze

Marta Daniotti (Cap. 18), Malattie metaboliche, AOU Anna Meyer IRCCS, Firenze

Ilaria Dicembrini (Cap. 12), Dipartimento di Scienze biomediche, sperimentali e cliniche "Mario Serio", Università degli studi di Firenze

Lara Gianesello (Cap. 20), AOU, Careggi, Firenze

Francesca Pochiero (Cap. 18), Malattie Metaboliche, AOU Anna Meyer IRCCS, Firenze

Elena Procropio (Cap. 18), Malattie Metaboliche, AOU Anna Meyer IRCCS, Firenze

Stefano Scaringi (Cap. 20), Unità Inflammatory Bowel Disease (IBD), AOU Careggi, Firenze

Maria Letizia Urban (Cap. 18), Dipartimento di Scienze biomediche, sperimentali e cliniche "Mario Serio", Università degli studi di Firenze

Daniela Zambonin (Cap. 20), Dipartimento di Scienze biomediche, sperimentali e cliniche "Mario Serio", Università degli studi di Firenze

Gianfranco Liguri, Giuseppe Palmiotto,
Massimo Stefani

Parte I - Nutraceutica e alimentazione



La farmacia domestica è in cucina.
Lo stesso piatto può essere un balsamo o
un veleno.

(Francesco Chapusot, *La vera cucina casalinga*,
Tipografia Eredi Botta, Torino, 1851)

Poche discipline riflettono nel loro linguaggio, talvolta assimilando concetti originali e neologismi e conferendo loro dignità scientifica, il cambiamento dei costumi e delle mode, come la scienza dell'alimentazione; è questo il caso delle nozioni «alimento funzionale» e di «nutraceutico», entrati diffusamente nel gergo dottrinale da circa due decenni. Benché non si riscontri alcuna definizione universalmente accettata per questi due termini, per **alimento funzionale** o **alimento** si intende, comunemente, un cibo che viene usualmente consumato e che, grazie al contenuto in sostanze bioattive, oltre a svolgere le normali funzioni nutrizionali, dimostra di esercitare benefici fisiologici e/o di ridurre il rischio di malattie cronico-degenerative.

Il termine **nutraceutico** indica invece una sostanza isolata dagli alimenti capace di esercitare benefici fisiologici e/o di ridurre il rischio di malattie croniche, che generalmente viene venduta in forma di medicinale, come tale o in formulazioni di integratori alimentari. Quindi gli alimenti funzionali, o alimenti, contengono naturalmente nutraceutici e ne costituiscono la fonte di estrazione. Verranno trattate, in questo capitolo, le principali classi di nutraceutici. Per un approfondimento sulle proprietà salutistiche delle singole sostanze capaci di produrre effetti benefici sulla prevenzione e il trattamento di patologie umane si rimanda al Capitolo 21.

Occorre ricordare che la stessa sostanza, a seconda della dose di impiego, può produrre effetti anche

diametralmente opposti. Per un approfondimento sugli effetti avversi e tossici delle sostanze contenute negli alimenti si rinvia ai Capitoli 6 e 16.

Il potere curativo del cibo

Già nel 400 a.C. il medico greco Ippocrate (Ippocrate di Coo, 460-375 a.C.) affermava: «Fa che il cibo sia la tua medicina e la medicina il tuo cibo» (Figura 4.1). Oggi, una buona alimentazione è più importante che mai. Almeno quattro delle dieci principali cause di morte negli Stati Uniti (malattie cardiache, cancro, ictus e diabete) sono direttamente collegate al nostro modo di mangiare. Recenti ricerche hanno dimostrato una significativa relazione tra antiossidanti e prevenzione delle malattie (soprattutto tumori).

Alimenti funzionali

A causa di un'accresciuta consapevolezza circa i rischi legati alla tossicità e agli effetti collaterali di farmaci, e a un'aumentata propensione verso l'assunzione di sostanze «naturali»¹, i consumatori si rivolgono sempre più frequentemente agli integratori alimentari per migliorare il proprio stato di salute e per la

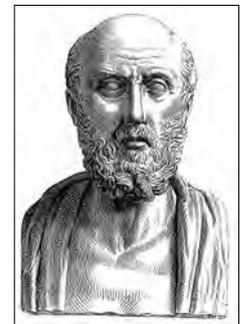


Figura 4.1 Busto di Ippocrate.

1. I termini «naturale», «biologico», «organico», «chimico», hanno assunto, nell'accezione comune, significati distorti e talvolta lontani da quelli propri e originari. Così, si tende sempre più a considerare «naturale» un alimento di origine animale o, in senso ancora più restrittivo, vegetale, oppure una pratica «ecologica»; «biologico» è sempre più frequentemente letto in senso igienistico, ovvero prodotto mediante pratiche che non fanno uso di sostanze di sintesi; nel caso dell'attributo «organico», poi, l'originale accezione di «composto del carbonio» è divenuta sinonimo di «biologico». Il termine «chimico», infine, ha assunto un'accezione del tutto negativa definente, nel parlare comune, solo le sostanze artificiali e nocive. A questa deriva semantica, che confonde i concetti e viene spesso strumentalizzata a fini commerciali, ha certamente contribuito la scarsa competenza scientifica di molti professionisti della comunicazione di massa che, stocicamente refrattari al necessario rigore della terminologia scientifica, continuano a coniare neologismi quali «carne molecolare» e a tradurre inopinatamente «nitrogeno» da *nitrogen* o «silicone» da *silicon* (N.d.C.).

Benché la definizione non sia condivisa universalmente, un **alimento** (da alimento e medicamento) può essere considerato sinonimo di **alimento funzionale**, ovvero un alimento che, per il suo contenuto in sostanze nutraceutiche, esercita effetti benefici sulla salute.

«Un alimento può essere considerato **funzionale**, se è sufficientemente dimostrata la sua influenza benefica su una o più funzioni del corpo, oltre a effetti nutrizionali adeguati, tanto da risultare rilevante per uno stato di benessere e di salute o per la riduzione del rischio di una malattia. Gli effetti benefici potrebbero consistere sia nel mantenimento che nella promozione di uno stato di benessere o salute e/o in una riduzione del rischio di un processo patologico o di una malattia».

(Diplock A.T. et al., «*Scientific concepts of functional foods in Europe*», *Consensus Document, British Journal of Nutrition*, 1999, 81, Suppl. 1, S1-S27).

Un radicale libero è definito come qualsiasi specie che contiene uno o più elettroni spaiati che occupa un orbitale atomico o molecolare.

prevenzione della malattia. La stessa industria farmaceutica, a causa degli ingenti investimenti occorrenti all'immissione in commercio di nuovi farmaci e alle sempre più stringenti normative internazionali sulla brevettazione, nonché per i rischi legati all'emergenza di effetti indesiderati a lungo termine durante il *follow up post-marketing*, sta riposizionando da diversi anni il proprio baricentro operativo verso il comparto del «nutra». Si assiste perciò, da circa due decenni, alla cosiddetta «rivoluzione nutraceutica» a livello globale. Un dato significativo, a questo riguardo, è la crescita esponenziale del fatturato del settore «nutra» che si è verificata in questo arco di tempo e che ha approssimato quello del «farma» [1].

Il termine «nutraceutico» è stato coniato dalla fusione dei termini «nutrizione» e «farmaceutico» nel 1989 da Stephen DeFelice, fondatore e presidente della *Foundation for Innovation in Medicine* (FIM, Cranford, NJ). Secondo DeFelice, un nutraceutico può essere definito come «un alimento (o una parte di un alimento), che manifesta attività curative o promuove la salute, compresa la prevenzione e/o trattamento della malattia». A oggi manca, sia a livello nazionale che internazionale, una regolamentazione specifica circa la classificazione e l'impiego dei nutraceutici².

I prodotti nutraceutici comprendono sia nutrienti isolati e integratori dietetici, sia alimenti geneticamente modificati, prodotti erboristici e alimenti trasformati a fini salutistici. Attualmente sono disponibili nel mercato molte centinaia di prodotti nutraceutici, con benefici documentati. Molti di questi prodotti sono di origine vegetale; i fitofarmaci ne sono esempi tipici. Il «razionale» alla base dell'impiego dei nutraceutici è integrare la dieta con sostanze indispensabili al funzionamento dell'organismo, quali vitamine e oligoelementi, oppure fornire sostanze dimostratesi attive nella cura o nella prevenzione di specifiche affezioni. «Nutraceutico» è quindi un termine generico, usato per descrivere qualsiasi prodotto derivato da fonti alimentari che offre benefici per la salute, in aggiunta al ruolo nutrizionale caratteristico di ogni alimento.

I prodotti contenenti nutraceutici reperibili sul mercato sono rappresentati sia da cibi tradizionali che da cibi non tradizionali. Gli alicamenti tradizionali sono semplicemente alimenti naturali, cibi integrali commercializzati con nuove informazioni sulle loro qualità, potenziali o attuali, per la salute; esempi di nutraceutici presenti in alimenti tradizionali sono il licopene dei pomodori, gli acidi grassi omega-3 del salmone e delle noci ecc. Alicamenti non tradizionali sono invece alimenti derivanti da coltivar o da allevamenti selezionati, o alimenti cui sono stati aggiunte specifiche sostanze per aumentare il

loro valore nutrizionale; esempi sono il pomodoro nero, riso e soia arricchiti in β -carotene, succo d'arancia fortificato con calcio, cereali con aggiunta di vitamine e/o minerali. La **Tabella 4.1** elenca le sostanze nutraceutiche più comuni, i loro effetti e le rispettive fonti alimentari.

Antiossidanti

Un antiossidante è un composto che riduce o impedisce l'ossidazione di altri composti. Le reazioni di ossidazione più comuni, nella chimica degli alimenti, consistono nella reazione di substrati con l'ossigeno molecolare e, nel metabolismo, nella reazione di costituenti cellulari con l'ossigeno o con specie reattive dell'ossigeno; sovente le reazioni di ossidazione procedono con meccanismi a catena di tipo radicalico. Gli antiossidanti agiscono come riducenti, ossidandosi in luogo della o delle sostanze che proteggono, come i tioli, l'acido ascorbico o i polifenoli, oppure come inibitori delle reazioni di ossidazione come nel caso, per esempio, dei terminatori delle reazioni radicaliche [2].

L'omeostasi redox

Uno degli equilibri omeostatici più controllati a livello intracellulare è rappresentato dal rapporto tra specie ossidanti e specie riducenti, o equilibrio redox. Sia un eccesso di specie ossidanti che di specie riducenti è incompatibile con il mantenimento delle normali funzioni cellulari, perciò sono attive numerose vie metaboliche preposte al mantenimento dell'equilibrio redox.

Alcuni processi metabolici, in particolare la respirazione cellulare, numerosi processi patologici e cause esogene quali le radiazioni ionizzanti e l'esposizione a tossici ambientali, provocano la produzione intracellulare di specie reattive dell'ossigeno (ROS, *Reactive Oxygen Species*) e altri radicali liberi che possono provocare danni ossidativi a carico del DNA, delle proteine e dei lipidi (**Figura 4.2**).

Gli antiossidanti sono sostanze che possono proteggere le cellule contro gli effetti dei radicali liberi, specie chimiche di natura radicalica che vengono prodotte nelle cellule durante il catabolismo ossidativo delle sostanze introdotte con gli alimenti, o da esposizioni ad agenti chimico-fisici tossici. Livelli intracellulari anormalmente elevati di radicali liberi possono danneggiare le cellule e sono sospettati di svolgere un ruolo di rilievo nei meccanismi patogenetici delle malattie cardiache, del cancro, dell'Alzheimer e di altre patologie degenerative. L'antiossidante fisiologico più concentrato nelle cellule è il glutatione, un tripeptide che viene sintetizzato attraverso una specifica via metabolica cui partecipano tre enzimi.

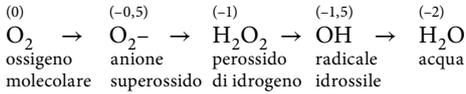
Stress ossidativo

L'ossigeno è un composto relativamente non reattivo che può essere metabolizzato *in vivo* per formare

2. Solo alcune Nazioni estere possiedono una precisa legislazione riguardo a definizione, etichettatura e commercializzazione degli alimenti funzionali. In Giappone, per esempio, tali alimenti sono riconosciuti e commercializzati con la sigla FOSHU (*FOod For Specific Health Use*), e le proprietà funzionali comprovate da indagini scientifiche su popolazione *in vivo*. (http://it.wikipedia.org/wiki/alimento_funzionale).

specie chimiche ossidanti altamente reattive, note come radicali liberi dell'ossigeno, o ROS³.

ROS Il seguente schema illustra la sequenza di riduzioni dall'ossigeno molecolare all'acqua, con formazione di intermedi diversi: radicale anione superossido (O_2^-), perossido di idrogeno (H_2O_2) e radicale idrossile ($-OH$):



Negli ultimi decenni si sono accumulate numerose evidenze sperimentali che suggeriscono come la generazione di questi radicali liberi dell'ossigeno giochi un ruolo importante nella fisiopatologia di stati patologici molto diffusi: i danni da ischemia-riperfusion, i danni infiammatori dipendenti da fagociti e le malattie neurodegenerative. Un riduzione di capacità antiossidante dell'organismo si osserva anche nel processo dell'invecchiamento. Altre condizioni cliniche in cui è stato suggerito il coinvolgimento dei radicali dell'ossigeno sono riportate nella **Tabella 4.2**.

Lo stress ossidativo appare giocare un ruolo principale anche nella patogenesi del diabete di tipo 2 (DM-2, *type-2 Diabetes Mellitus*) e delle sue complicanze. Come risposta a questo maggiore stato ossidativo si attiva una risposta adattativa cellulare che richiede l'attivazione di chaperon funzionali, la produzione di capacità antiossidante e degradazione proteica selettiva. Uno studio recente ha dimostrato che le persone con diabete di tipo 2 sono in condizioni di stress ossidativo sistemico che causa l'induzione delle proteine HSP e del sistema delle tioredossine come risposta adattativa [3].

Ormesi e paraormesi

Si indica, con ormesi⁴, o ormologosi, una risposta biologica favorevole a basse esposizioni a tossine o ad altri fattori di stress. Un fattore inquinante o una

3. Benché spesso scambiati nel linguaggio comune, i termini «radicali liberi» e ROS non sono, a rigor di termini, sinonimi in quanto non tutte le specie reattive dell'ossigeno sono radicaliche; non lo è, per esempio, il perossido di idrogeno. Inoltre, i radicali liberi comprendono anche i RNS, specie reattive dell'azoto.

4. Dal greco *órmesis* = movimento rapido.

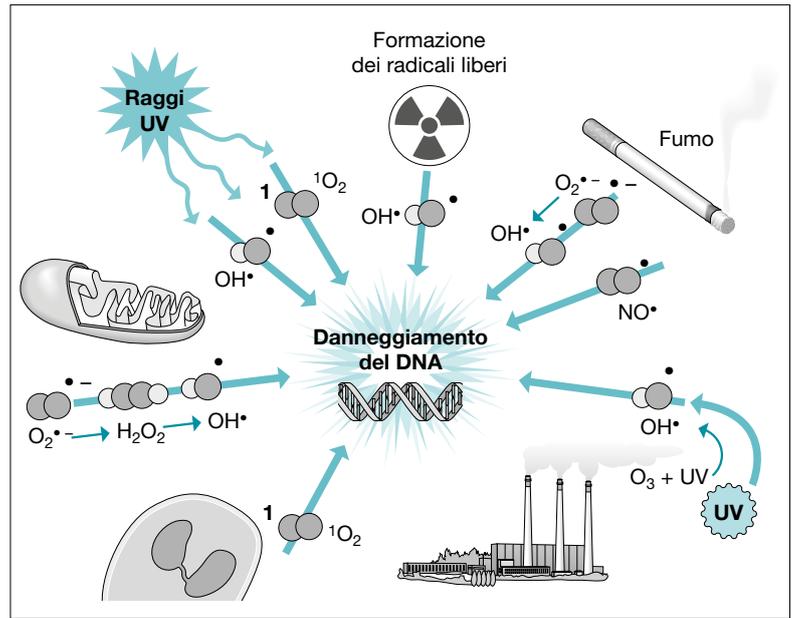


Figura 4.2 Fonti esogene ed endogene di radicali liberi.

tossina che manifesta in un organismo il fenomeno dell'ormesi produce, a piccole dosi, l'effetto opposto che provoca ad alte dosi. Un concetto correlato alla ormesi è il mitridatismo, che si riferisce all'esposizione volontaria a tossine o a veleni nel tentativo di sviluppare l'immunità contro di essi. In tossicologia, l'ormesi corrisponde a una relazione dose-risposta caratterizzata da stimolazione a basso dosaggio e da inibizione ad alte dosi, rappresentabile graficamente con un andamento bifasico (**Figura 4.3**).

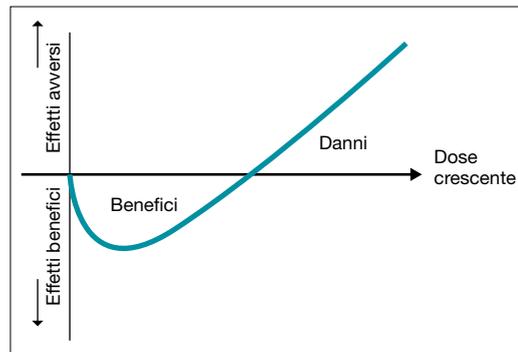


Figura 4.3 Schematizzazione del fenomeno ormesi.

Tabella 4.2 Condizioni cliniche con probabile coinvolgimento dei radicali dell'ossigeno.

Organo	Patologia
Cute	Porfiria, danni da radiazione solare
Occhio	Cataratta, fibroplasia retrolentale
Sistema cardiovascolare	Malattia di Keshan (carenza di selenio), aterosclerosi, cardiotossicità da adriamicina, ischemia, ri-perfusione, infarto, ictus, trapianti d'organo
Sistema nervoso centrale	Danni da neurotossine cerebrali, malattia di Parkinson, malattia di Alzheimer, sclerosi multipla
Sangue	Anemia emolitica, saturnismo, tossicità da fenilidrazina, primachina e farmaci correlati
Apparato polmonare	Enfisema, tossicità da bleomicina, paraquat e farmaci correlati, cancerogenicità da amianto, artrite reumatoide, malattie autoimmuni

Danni da radicali liberi dell'ossigeno: ossidazione di proteine e DNA, lipoperossidazione.

I fattori ambientali stressogeni che manifestano il fenomeno dell'ormesi sono indicati come fattori di eustress [4].

I meccanismi biochimici alla base dell'ormesi non sono ben compresi, l'ipotesi più accreditata prevede che basse dosi di tossine o di altri stressogeni possano attivare i meccanismi di riparazione dell'organismo.

Il rapporto dose-effetto dell'etanolo, per esempio, appare riflettere un tipico fenomeno ormetico. Un consumo moderato di bevande alcoliche, infatti, è considerato benefico, rispetto all'incidenza di malattie correlate all'aterosclerosi [5]. Recentemente, alcuni ricercatori hanno dimostrato che piccole quantità di etanolo sono in grado di incrementare in misura rilevante la durata della vita di *Caenorhabditis elegans*, un nematode impiegato frequentemente negli studi sull'invecchiamento, mentre dosi più elevate non apportano alcun beneficio per la sua longevità [6].

Più recentemente sembra affermarsi la teoria secondo cui piccole dosi di antiossidanti contenuti nei vegetali possano mimare sostanze tossiche, provocando una reazione difensiva positiva da parte dell'organismo, un meccanismo definito come «paraormesi» [7]. Questo nuovo paradigma si basa sull'ipotesi che nelle cellule il meccanismo antiossidante di gran lunga più importante sia la riduzione degli idroperossidi catalizzata da enzimi, piuttosto che lo *scavenging* diretto, non enzimatico, dei radicali liberi e di altri ossidanti e sull'evidenza che gli antiossidanti alimentari inducono l'espressione degli enzimi antiossidanti e un aumento dei loro substrati. Per esempio, lo *scavenging* non enzimatico da parte dei polifenoli alimentari è probabilmente limitato al lume intestinale in quanto si può escludere, in base a considerazioni cinetiche, un contributo significativo di *scavenging* non enzimatico nelle cellule. Quindi gli antiossidanti agirebbero, a livello cellulare, attraverso la loro conversione metabolica in composti elettrofili capaci di indurre gli enzimi antiossidanti e di aumentare la concentrazione dei loro substrati nucleofili, in particolare il NADPH₂, il glutatione e la tioredoxina [8].

Stress e invecchiamento Il concetto di ormesi è stato estesamente studiato in relazione all'invecchiamento. Secondo una diffusa ipotesi di lavoro, l'esposizione di un organismo a fattori moderati di stress dovrebbe causare una risposta adattativa di tipo ormetico, con effetti benefici sui meccanismi di controllo omeostatico che sono alla base della capacità di sopravvivenza [9, 10]. Questi studi hanno fornito una consistente mole di evidenze a supporto dell'ipotesi che la ripetuta esposizione a lieve stress produca effetti antinvecchiamento (Figura 4.4). L'esercizio fisico è uno degli stimoli ormetici più efficaci; altri fattori di stress che sono stati studiati al fine di incrementare la longevità comprendono lievi shock termici, l'irraggiamento, l'assunzione di pro-ossidanti, e la restrizione alimentare [11, 12]. I compo-

sti che, come la curcumina e il celasterolo, hanno dimostrato di esercitare effetti benefici sulla salute di tipo ormetico, stimolando o modulando le vie cellulari di risposta allo stress, sono stati denominati ormetine (Figura 4.5).

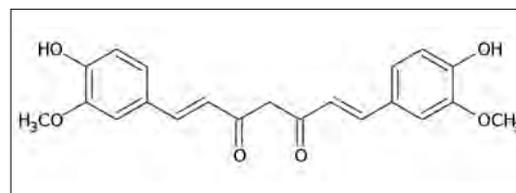


Figura 4.5 Struttura molecolare della curcumina, forma chetonica.

Anche i radicali liberi sono stati intensamente investigati come possibile fonte di stress, sia in chiave negativa in quanto causa di danno ossidativo cellulare, sia positivamente, come attivatori dei meccanismi di difesa cellulare attraverso l'ormesi. Il padre della teoria dei radicali liberi come causa dell'invecchiamento è Denham Harman, un biogerontologo e professore emerito all'UNMC (*University of Nebraska Medical Center*), più volte nominato per il premio Nobel per la Medicina [13]. Tra le evidenze prodotte dai suoi studi è emblematica l'estensione della speranza di vita in modelli sperimentali animali ottenuta con diversi nutrienti ad attività antiossidante.

I sostenitori della teoria di Harman considerano i ROS come sottoprodotti indesiderati della fosforilazione ossidativa nei mitocondri e causa primaria della degradazione dei processi fisiologici legati all'invecchiamento; perciò, l'uso di composti che inattivano i ROS, come gli antiossidanti alimentari, dovrebbe provocare una riduzione dello stress ossidativo e determinare un aumento della durata della vita.

Alla luce delle più recenti teorie sull'ormesi, tuttavia, è stato ipotizzato che i ROS possano svolgere un ruolo essenziale nel promuovere un incremento della longevità: la produzione dei ROS a livello mitocondriale può causare una reazione adattiva che produce una maggiore resistenza allo stress e, a lungo termine, una riduzione dello stress ossidativo. Questo tipo di effetto inverso della risposta allo stress da radicali liberi è stato denominato ormesi mitocondriale o mitoormesi ed è stato ipotizzato essere responsabile degli effetti benefici esercitati dalla restrizione calorica e dall'esercizio fisico sulla longevità e sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari, rispettivamente [14].

Recentemente sono stati pubblicati i risultati di uno studio sugli effetti esercitati su *C. elegans* da una serie di derivati del glutatione con gli acidi grassi polinsaturi. Questi nutrienti si sono dimostrati in grado di incrementare la longevità del Nematode di circa il 30%. Considerando che questi tioesteri forniscono alla cellula due antiossidanti, attivi nel proteggere sia i componenti polari che i lipidi cellulari dai ROS, questi risultati appaiono coerenti con la teoria dell'invecchiamento da radicali liberi e aprono una prospettiva per lo sviluppo di strategie mi-



Figura 4.4 Denham Harman, padre della teoria dell'invecchiamento basata sui radicali liberi.

«Il cibo che mangi può essere o la più sana e potente forma di medicina o la più lenta forma di veleno»

Ann Wigmore (1909-1994), medica olistica lituana, nutrizionista, fautrice dei cibi integrali e sostenitrice della *raw food diet*, fondatrice dell'*Hippocrates Health Institute*.

Parte II - Polifenoli vegetali, la farmacia della natura

I polifenoli vegetali nell'alimentazione e in medicina

L'aumento dell'aspettativa di vita delle popolazioni nei Paesi avanzati si accompagna a un'aumentata prevalenza di condizioni patologiche come il cancro oltre a malattie sistemiche e neurodegenerative associate a un particolare stile di vita e all'età. Queste condizioni patologiche comprendono, tra le altre, la malattia di Alzheimer, quella di Parkinson e le patologie cardiovascolari e metaboliche; tra queste ultime, sta crescendo l'importanza della sindrome metabolica, caratterizzata da obesità persistente, diabete mellito di tipo 2, malattie cardiovascolari e la steatosi epatica, in forma di epatite non alcolica (NAFLD, NASH). Queste diverse patologie sono caratterizzate da alcuni tratti comuni, tra cui alterazioni dei sistemi omeostatici, tra cui quello dell'equilibrio redox e metabolico, della proteostasi, oltre a una notevole risposta infiammatoria, che compromettono gravemente l'ambiente biochimico e la funzionalità dei tessuti e degli organi colpiti. La complessità dei sintomi e delle alterazioni a monte di molte di queste patologie spiega la sostanziale mancanza di terapie efficaci e risolutive; pertanto, attualmente, la prevenzione appare lo strumento più efficace per ridurre il rischio di insorgenza di queste condizioni, e la ricerca medica si è progressivamente focalizzata sull'importanza di uno stile di vita caratterizzato da una moderata ma continua attività fisica e mentale, da ricchi e positivi rapporti sociali e da una dieta appropriata caratterizzata da un ridotto apporto calorico e ricca di fitonutrienti.

La natura è il più grande laboratorio chimico della Terra; sono innumerevoli i prodotti chimici elaborati dal mondo biologico conosciuti e caratterizzati chimicamente e per i loro effetti biologici ma è sicuramente molto superiore quello delle sostanze naturali ancora sconosciute. Le piante e molti loro prodotti sono stati utilizzati dall'umanità per migliaia di anni, e molti ancora oggi, come validi rimedi per il trattamento di quasi tutte le patologie. Questo è sostanzialmente ancora vero, considerando l'importanza medica di prodotti naturali o di loro derivati contenenti molecole con effetti antinfiammatori, antiossidanti, anticancro, antiaritmici e antinfettivi (per un approfondimento su patologie trattabili anche con sostanze naturali si veda il Capitolo 31). Un recente esempio dell'importanza medica ancora attuale delle molecole prodotte naturalmente è fornito dagli studi effettuati sull'artemisina, il principio attivo contenuto negli estratti della pianta *Artemisia annua* (Figura 4.13) preparato in assenza di riscaldamento, secondo la procedura ritrovata in un libro vecchio di 1700 anni. La ricerca ha mostrato che l'artemisina così preparata riduce in modo considerevole la morte in persone con la malaria e ha valso

nel 2015 alla cinese Youyou Tu il premio Nobel per la Fisiologia e la Medicina. Il premio è stato condiviso con William C. Campbell e Satoshi Ōmura, scopritori dell'ivermectina, una molecola prodotta da *Streptomyces avermitilis*, un actinomicete del terreno, i cui derivati si sono rivelati efficaci nella terapia contro le infestazioni da nematodi causa di certe forme di cecità e di filariosi.

Questi due esempi confermano l'attualità dell'importanza medica delle sostanze nutraceutiche, molte delle quali sono contenute nella normale dieta assunta dagli esseri umani e trattate nella Parte I di questo capitolo. Oggi l'importanza della nutraceutica all'interno della farmacopea è in costante crescita sia come gamma di utilizzazioni in campo terapeutico e preventivo che come fatturato rispetto a quello legato ai classici farmaci da prescrizione. Tuttavia, non tutti i regimi alimentari sono comparabili per quanto riguarda il contenuto di sostanze nutraceutiche e di conseguenza per il loro valore ai fini della prevenzione di numerose condizioni patologiche. La dieta mediterranea, trattata nel Capitolo 10, è stata oggetto di un grande numero di studi preclinici e clinici nonché di indagini di popolazione concernenti le sue caratteristiche e le proprietà di prevenzione di varie patologie cronico-degenerative a essa collegate. Dall'inizio degli anni '60 del secolo scorso

La dieta mediterranea è il lascito del secolare sviluppo socio-economico e culturale delle popolazioni dell'area mediterranea.



Figura 4.13 L'artemisina è un potente farmaco antimalarico di origine vegetale ottenuto da *Artemisia annua*.

L'artemisina è un principio antimalarico recente la cui scoperta ha valso il premio Nobel per la Medicina nel 2015 al medico Youyou Tu.

12 Aspetti dietetici del diabete mellito

Carlo Maria Rotella, Gianfranco Liguri*



«... Perché per provocare una debolezza di questo genere non si richiede una oligocronia, cioè una sregolatezza di breve durata; a meno che dipenda da una causa violenta e particolarmente maligna, per la quale non solo la giusta mescolanza delle parti viene demolita rapidamente e in modo totale, ma anche la sostanza stessa degli organi è corrotta; allora

infatti la natura languisce, privata del calore e dell'aria, ormai vinta da una qualche facoltà...»

Sebastiano Pissini (1580-1655), patrizio e medico lucchese, nella sua monografia *De Diabete Dissertatio* (traduzione di Pier Luigi Barbero).

Generalità

Il diabete mellito (DM, *Diabetes Mellitus*), malattia nota da secoli, è generalmente ritenuto essere presente in tutti i Paesi e in tutte le etnie umane, tuttavia la sua incidenza risulta variare notevolmente a seconda della popolazione considerata. Questa variabilità appare in relazione soprattutto con fattori ambientali quali il benessere, l'urbanizzazione, gli stili alimentari, anche se non può essere trascurata l'importanza dei fattori di natura genetica. L'elevata prevalenza¹ del diabete mellito in numerose popolazioni, la sua cronicità, le sue possibili complicazioni e le conseguenze sulla capacità lavorativa dei soggetti colpiti conferiscono a questa malattia una notevole rilevanza sociale.

Il diabete mellito può essere definito come uno stato dismetabolico generale che interessa il metabolismo glicidico, lipidico e proteico, con compromissione secondaria della struttura e funzione dei vasi sanguigni. Alla base del diabete risiede un'insufficiente attività dell'insulina, la quale non consegue necessariamente alla mancata secrezione della stessa, in quanto non sono rari esempi di diabete

associati a valori secretori di insulina normali o addirittura superiori alla norma.

Insulina

L'insulina è un ormone di natura proteica, ed è secreta dalle cellule β del pancreas. Ha un peso molecolare di circa 6000 Da ed è costituita da 51 amminoacidi distribuiti in due catene, costituite rispettivamente da 21 (catena A) e da 30 (catena B) amminoacidi; le due catene sono legate da ponti disolfuro (Figura 12.1). Esistono alcune differenze nella composizione e nella sequenza degli amminoacidi tra insuline provenienti da diverse specie animali. L'insulina viene prodotta nel pancreas, inizialmente sotto forma di un precursore, la proinsulina, costituito da un'unica catena con peso molecolare di circa 9000 Da. Attraverso un meccanismo proteolitico viene staccato dalla proinsulina il dipeptide lisina-arginina, con conseguente apertura della catena. Successivamente, mediante un nuovo attacco idrolitico, si determina la liberazione di un frammento polipeptidico (peptide c). La molecola che rimane è praticamente uguale all'insulina, tranne che per la presenza di due residui di arginina in più (è detta, infatti, diarginil-insulina). La successiva eliminazione di questi due residui di arginina porta alla formazione dell'insulina (Figura 12.2).

Le cellule β del pancreas sono in grado di svolgere tutti questi processi, ciò nonostante possono passare in circolo, oltre all'insulina, anche la proinsulina e gli altri precursori dell'ormone. Nel sangue l'in-

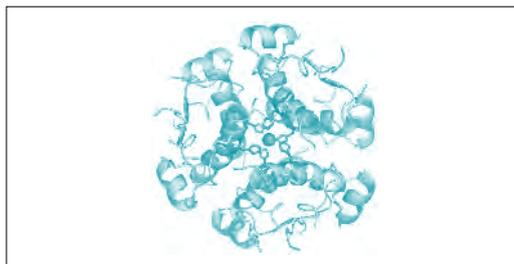


Figura 12.1 Modello tridimensionale di sei molecole di insulina coordinate a uno ione Zn^{2+} , nella forma inattiva in cui si trova nei depositi cellulari; la forma attiva, circolante, è monomeric.

La malattia diabetica è stata definita l'**epidemia del III millennio**. La prevalenza mondiale, nel 2000, era del 2,82%.

1. Per prevalenza di una malattia si intende la sua frequenza in una comunità in un momento determinato, mentre il termine incidenza definisce l'insorgenza di nuovi casi durante un certo periodo.

* Con la collaborazione di Iaria Dicembrini

assumevano più di 525 mg/die di calcio, non è più stata rilevata alcuna differenza nel rischio di fratture tra i gruppi [102]. In un'analisi successiva della stessa coorte, ma su un numero superiore di soggetti, sono state osservate associazioni tra tutti i tipi di vegetarianismo e le fratture dell'anca [103]. Come suggerito dagli studi, possibili spiegazioni potrebbero essere valori di indice di massa corporea inferiori e minori apporti di calcio e proteine in coloro che non consumavano carne.

Ruolo dell'attività fisica nella prevenzione delle malattie cronico-degenerative

Negli ultimi decenni è stato dimostrato che l'attività fisica svolta in maniera regolare e continuativa è associata a un significativo decremento dell'insorgenza di malattie cronico-degenerative, quali le malattie cardiovascolari, neoplastiche, metaboliche, l'osteoporosi e il diabete mellito.

In uno studio che ha coinvolto tre Paesi ad alto reddito, sette Paesi a reddito medio-alto, tre Paesi a reddito medio-basso e quattro Paesi a basso reddito, una maggiore attività fisica è stata associata a un rischio inferiore di mortalità e incidenza di malattie cardiovascolari [104]. Questo rischio inferiore si osservava anche in presenza di un'attività fisica moderata rispetto a una bassa attività fisica, ed era più marcato con un'attività fisica più elevata. Questo dato è di notevole interesse soprattutto perché il beneficio dell'attività era indipendente dal tipo di attività fisica (ricreativa o non ricreativa), da una serie di fattori socioeconomici e di rischio cardiovascolare ed era simile in vari Paesi con livelli di reddito diversi.

Tuttavia, le evidenze sul ruolo benefico dell'attività fisica hanno origini molto più lontane. Una delle prime dimostrazioni a riguardo dell'associazione causale tra attività fisica e salute cardiovascolare deriva dallo studio sugli alunni dell'Università di Harvard che, analizzando il grado di attività fisica in più di 16 000 soggetti asintomatici per malattia cardiovascolare, ha fatto emergere come una maggiore efficienza fisica fosse inversamente associata al rischio di insorgenza di malattie cardiovascolari [105, 106]. Da lì in poi centinaia di studi hanno potuto confermare i dati riportati da Paffenbarger et al., estendendo le evidenze a un periodo di follow up di circa 20 anni e a diversi gruppi di popolazione, come le donne e le popolazioni residenti in diverse parti del mondo, anche in via di sviluppo o sottosviluppate. Dati derivanti dallo studio INTERHEART, che ha analizzato i fattori di rischio modificabili in 52 Paesi sparsi in tutto il mondo con una popolazione di oltre 30 000 persone analizzate tra pazienti e controlli, ha evidenziato come l'attuazione di una regolare attività fisica sia in grado di conferire oltre il 40% di protezione nei riguardi dell'infarto acuto del miocardico, in maniera indipendente dal Paese in cui si vive e dalle condizioni socio-ambientali [107].

■ Attività fisica: perché fa bene?

Numerosi sono i meccanismi attraverso i quali l'attività fisica è in grado di conferire protezione nei riguardi delle malattie cronico-degenerative. In primo luogo, l'attività fisica è stata dimostrata in grado di ridurre significativamente i fattori di rischio che maggiormente contribuiscono allo sviluppo della malattia cardiovascolare come l'ipertensione, il diabete mellito e la dislipidemia.

Una revisione sistematica di Whelton *et al.* ha analizzato l'effetto di un esercizio di tipo aerobico sulla pressione arteriosa [108]; dall'analisi cumulativa di 54 studi randomizzati controllati, gli autori hanno evidenziato come un esercizio fisico di tipo aerobico sia associato a una riduzione della pressione arteriosa, in soggetti ipertesi e in soggetti normotesi. Inoltre, una metanalisi di 52 studi di intervento con un programma di allenamento di più di 3 mesi ha dimostrato il ruolo benefico dell'attività fisica nel ridurre i livelli circolanti dei parametri lipidici di rischio cardiovascolare, come il colesterolo LDL e i trigliceridi, con un contemporaneo aumento del colesterolo HDL [109].

Questo dato è stato confermato su una popolazione di oltre 900 soggetti italiani, nei quali l'analisi per intensità di attività fisica svolta durante il tempo libero in relazione ad alcuni dei più importanti fattori di rischio per malattia cardiovascolare, ha indicato che un'attività fisica moderata è in grado di ridurre parametri di rischio cardiovascolare quali l'indice di massa corporea, i livelli circolanti di colesterolo totale, LDL e trigliceridi, dopo correzione per tutti i possibili fattori confondenti comprendenti anche il profilo nutrizionale dei soggetti esaminati [110].

Infine, è stato dimostrato come l'attività fisica sia in grado di ridurre significativamente i livelli circolanti di alcuni parametri di tipo infiammatorio come la proteina C reattiva o l'interleuchina 6. Di particolare interesse è la dimostrazione dell'effetto mobilizzante le cellule progenitrici endoteliali indotto dall'attività fisica [111]. In uno studio su soggetti sani sottoposti a differenti intensità di attività fisica è stato infatti riportato un incremento significativo delle cellule progenitrici endoteliali circolanti dopo l'effettuazione di un esercizio fisico breve e di moderata intensità [112].

Non ci sono ancora dati univoci, al contrario, per l'associazione tra attività fisica e parametri trombotici e coagulativi. Una revisione della letteratura, effettuata da Thrall *et al.*, ha evidenziato come la differenza dei risultati ottenuti nei riguardi di questi parametri sia principalmente determinata dalla differente intensità di attività fisica effettuata [113]. Un moderato livello di esercizio fisico è stato infatti dimostrato essere associato a un miglioramento del profilo trombotico, principalmente ottenuto attraverso cambiamenti dello stato fibrinolitico, mentre un esercizio di tipo intenso è stato dimostrato influenzare il profilo trombotico in senso sfavorevole, con significative modificazioni dei livelli circolanti

un buon controllo metabolico. Nelle persone obese sia le diete a basso contenuto di grassi e calorie, nonché a basso contenuto di carboidrati, sia la dieta mediterranea hanno dimostrato efficacia nel determinare la riduzione del peso a breve termine. Le diete iperproteiche (con percentuali anche superiori al 50% delle calorie giornaliere) e basso contenuto di carboidrati hanno dimostrato efficacia anche superiore a quella delle diete ipolipidiche per quanto riguarda gli effetti a breve termine su trigliceridi, livelli di emoglobina glicata, insulinemia, pressione arteriosa sistolica e diastolica, con conseguente miglioramento del grado di compenso nelle persone diabetiche con steatosi epatica non alcolica. Tuttavia, uno studio prospettico di coorte realizzato in Svezia ha osservato che le donne classificate nella categoria più alta (maggior assunzione di proteine e minore di carboidrati) presentavano un'incidenza di malattie cardiovascolari del 60% più alta rispetto a quelle classificate nella categoria più bassa (minor assunzione di proteine e maggiore di carboidrati) [69]. Mentre lo studio multicentrico di intervento PREDIMED, realizzato in Spagna, ha dimostrato che l'adesione a un modello alimentare mediterraneo e in particolare, la presenza di olio di oliva come principale lipide, in assenza di perdita di peso, può determinare la riduzione del 52% dell'incidenza di diabete rispetto a una dieta povera di grassi [70] e che su

persone ad alto rischio cardiovascolare (il 50% con diabete mellito tipo 2) la dieta mediterranea senza restrizione calorica si associa a una riduzione del 30% del rischio cardiovascolare [71]. Una metanalisi degli studi che indagano il rapporto tra aderenza alla dieta mediterranea, mortalità e patologie associate mediante un sistema di punteggio definito, ha stabilito che sono sufficienti variazioni minime, pari a 2 punti per ottenere una significativa riduzione non solo della mortalità per cause cardiovascolari (-9%), ma anche della mortalità per tutte le cause (-9%), dei decessi per cancro (-6%) e del rischio di sviluppare malattie neurodegenerative cerebrovascolari come la malattia di Parkinson (-13%) [72].

In merito a quale terapia nutrizionale suggerire nel trattamento del diabete tipo 2, anche se esistono pochi studi di bassa qualità e con pochi pazienti inclusi, le attuali evidenze mostrano in una recente metanalisi ripresa anche dalle Linee Guida del Diabete tipo 2 della Società italiana di Diabetologia e dell'Associazione medici Diabetologi, effetti benefici della terapia nutrizionale bilanciata piuttosto che di quella a basso contenuto di carboidrati (chetogeniche, iperproteiche, paleolitiche) sul compenso glicometabolico a 24 mesi senza alcuna differenza sul peso corporeo [101].

Un regime alimentare quale quello mediterraneo è quindi l'unico che attualmente presenta prove

SCHEDA A

Rimedi fitoterapici

Numerose pubblicazioni hanno descritto, in anni recenti, diverse fonti vegetali con proprietà antidiabetiche, tra le quali il fieno greco, l'aglio, la cipolla (*Allium cepa*), il cardo mariano, il melone amaro, il tè verde, il gelso nero (*Morus nigra*), *Gymnema sylvestre*, *Ginkgo biloba*, e molti altri [49-53]. Gli effetti benefici antidiabetici provocati dai principi attivi, in particolare i polifenoli, contenuti negli estratti di queste specie vegetali comprendono l'aumento dell'insulina plasmatica, la diminuzione della glicemia, l'incremento del metabolismo del glucosio e la stimolazione della funzione pancreatiche. Queste piante medicinali manifestano, tuttavia, anche effetti collaterali e interazioni con i farmaci sintetici che possono causare conseguenze cliniche indesiderabili.

Si riassumono brevemente, di seguito, le proprietà di alcuni dei fitoterapici antidiabetici più efficaci.

- Il fieno greco (*Trigonella foenum graecum*), è una delle piante più innocue e più efficaci per il trattamento del diabete; i suoi semi sono particolarmente ricchi di principi attivi [54].
- L'estratto del frutto del melone amaro (*Momordica charantia*) ha effetto ipoglicemizzante ed è stato utilmente impiegato nel trattamento del diabete [55].
- All'aglio (*Allium sativum*) sono state attribuite numerose proprietà medicinali, riconducibili alle sue attività ipoglicemizzanti, ipocolesterolemizzanti e ipolipemizzanti [56]. L'estratto di aglio crudo si è dimostrato efficace nel contrastare la proteinuria,

oltre a ridurre la glicemia, la colesterolemia e la trigliceridemia in ratti diabetici [57].

- L'estratto di cardo mariano (*Silybum marianum*) aumenta la risposta cellulare all'insulina e riduce la glicemia, i livelli di colesterolo e di LDL nelle persone diabetiche [58].
- Il tè verde (*Camellia sinensis*) esplica un blando effetto ipoglicemizzante nelle persone diabetiche. Il consumo di oltre un grammo di polvere secca di tè verde è in grado di migliorare il metabolismo del glucosio nelle persone diabetiche [59].
- Estratti di *Ginkgo biloba* sono in grado di abbassare la glicemia, la trigliceridemia e i perossidi lipidici nelle persone diabetiche [60].
- L'estratto alcolico di foglie di porro (*Allium porrum*) possiede effetti ipoglicemizzanti su animali diabetici, probabilmente stimolando il rilascio di insulina [61].

Alcuni fattori nutrizionali, come i polifenoli, contrastano la resistenza dei tessuti periferici all'insulina e quindi possono rivelarsi utili per le persone con diabete mellito di tipo 2 grazie alle loro proprietà antiossidanti, antinfiammatorie e di potenziamento dell'attività insulinica. La comune cannella (*Cinnamomum zeylanicum*), per esempio, è una fonte ricca di polifenoli usata da tempi remoti come spezia, come conservante e agente farmacologico (Figura A.1). Diversi studi hanno dimostrato l'efficacia di estratti acquosi di cannella nel migliorare i livelli ematici di glucosio, dei lipidi e di insulina, negli animali [62-65].

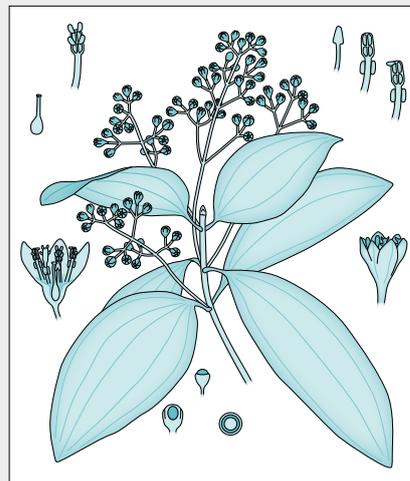


Figura A.1 *Cinnamomum zeylanicum*.

Anche il lievito di birra è descritto in letteratura come fonte naturale di principi antidiabetici [66, 67]. Sebbene molte piante medicinali siano state tradizionalmente utilizzate, sia nella medicina occidentale che in quella orientale, per il trattamento del diabete, solo raramente l'efficacia della maggior parte di esse è stata scientificamente testata e convalidata. Anche la conoscenza dei meccanismi di azione è molto limitata [68].

Limiti della dietoterapia nella gestione delle persone diabetiche

L'aderenza alla dieta è senza dubbio uno degli aspetti più critici nel percorso terapeutico della persona diabetica. La scarsa osservanza delle raccomandazioni nutrizionali può essere ascritta, almeno in parte, alla mancanza di percorsi educativi adeguati e finalizzati a promuovere l'autogestione della malattia. A molte persone con diabete mellito viene fornita la possibilità di una sola valutazione nutrizionale, in genere al momento della diagnosi e/o della prescrizione di una dieta personalizzata. Come emerge da questa trattazione, per terapia medica nutriziona-

le si intende qualcosa che va ben oltre la composizione della dieta ideale, ma che deve dare indicazioni e rinforzare l'importanza di adeguate modifiche dello stile di vita promuovendo uno stile di vita attivo e la disponibilità al cambiamento. L'approccio nutrizionale alla persona diabetica deve essere personalizzato sulla base della tipologia di diabete, di trattamento, del quadro clinico, delle comorbilità eventualmente presenti e delle caratteristiche psicosociali del soggetto, includendo anche un'attenta valutazione di quella che può essere definita come prontezza al cambiamento. Non esiste un approccio nutrizionale standardizzato per la persona diabetica.

Tabella 12.1 Valori di indice glicemico e di carico glicemico di alcuni alimenti comuni.

Alimento	Indice glicemico (glucosio = 100)	Porzione (grammi)	Carico glicemico per porzione
Pane per hamburger	61	30	9
Pane bianco comune	71	30	10
Pane integrale	71	30	9
Pane pita	68	30	10
Tortilla di mais	52	50	12
Coca Cola™	63	250 mL	16
Fanta™	68	250 mL	23
Succo di mela, non zuccherato	44	250 mL	30
Succo di arancia non zuccherato	50	250 mL	12
Succo di pomodoro	38	250 mL	4
Cereali All-Bran™	55	30	12
Cornflakes	93	30	23
Muesli	66	30	16
Special K™ (Kellogg's)	69	30	14
Wafer alla vaniglia	77	25	14
Gelato	57	50	6
Mela	39	120	6
Banana	62	120	16
Uva	59	120	11
Arancia	40	120	4
Pesca	42	120	5
Pera	38	120	4
Cocomero	72	120	4
Fagioli	40	150	6
Lenticchie	29	150	5
Soia	15	150	1
Riso bianco	89	150	43
Riso integrale	50	150	16
Fettuccine	32	180	15
Maccheroni	47	180	23
Couscous	65	150	9
Spaghetti	46	180	22
Pizza margherita	80	100	22
Miele	61	25	12

dalla persona diabetica con indiscutibili effetti di miglioramento sullo stato di salute complessivo.

Indice glicemico Nel corso degli ultimi anni, sempre maggiore interesse è stato riservato dalla comunità scientifica all'utilizzo dell'indice glicemico (GI, *Glycemic Index*) nell'ambito della gestione della persona diabetica.

Sebbene l'equilibrio tra introito complessivo di carboidrati e insulina disponibile sia il determinante principale della risposta glicemica post-prandiale, anche altri fattori risultano in grado di influenzare la variazione della glicemia in risposta al consumo di cibo. Tipi diversi di carboidrati sono in grado di aumentare in modo diverso la glicemia a seconda di quanto rapidamente vengono digeriti e assorbiti. La capacità di un alimento di incrementare la glicemia (indice glicemico) può essere valutata misurando l'area sotto la curva glicemica nelle due ore successive alla sua introduzione, paragonandola all'azione di una pari quantità di glucosio, il carboidrato a più rapido assorbimento, o di pane bianco. L'indice glicemico di un alimento è quindi un numero che esprime la rapidità dell'effetto sulla glicemia. Più alto è il numero, più rapidamente l'alimento viene assorbito e più rapidamente avrà effetti sull'andamento glicemico post-prandiale [88].

Tuttavia, l'indice glicemico presenta alcune limitazioni. Infatti, dal punto di vista pratico, non in-

fluenza l'entità del bolo pre-prandiale, ma eventualmente il contenuto del pasto. L'assunzione di una pari quantità di alimenti con differente indice glicemico, richiede infatti la somministrazione delle stesse unità di insulina. Sono state riportate significative differenze da una persona all'altra e nella stessa persona in seguito all'assunzione di fibre, grassi o proteine, in rapporto alle modalità di preparazione degli alimenti, pertanto l'efficacia dell'indice glicemico nella pianificazione del pasto e nel miglioramento del controllo metabolico delle persone con diabete di tipo 1 e 2 è stata recentemente messa in dubbio [19].

Carico glicemico Allo scopo di individuare uno strumento in grado di consentire una stima precisa della risposta glicemica in conseguenza dell'introduzione di una certa quantità di un determinato alimento, è stato elaborato il concetto di carico glicemico (GL, *Glycemic Load*) [89, 90]. Questo indicatore esprime la capacità di una determinata quantità di alimento di incrementare la glicemia e corrisponde al prodotto dell'indice glicemico di quell'alimento per la quantità, in grammi, dei glicidi contenuti nella porzione assunta dell'alimento.

Nelle tabelle, il carico glicemico è riferito alla porzione media specificata [88]. Nella **Tabella 12.1** sono riportati i valori di indice glicemico e di carico glicemico relativi ad alcuni alimenti comuni.

Alimenti con GI basso

- Frutta
- Verdure
- Ortaggi
- Legumi
- Cibi integrali

SCHEDA B

Corsi multidisciplinari di educazione terapeutica di gruppo per diabetici di tipo 1 e di tipo 2

Nella pratica clinica può essere utile organizzare corsi multidisciplinari di educazione terapeutica di gruppo per persone diabetiche di tipo 1 e di tipo 2 finalizzati a fornire abilità e motivazioni necessarie a equilibrare l'alimentazione, svolgere attività fisica, gestire ipoglicemie e iperglicemie. Lo scopo è, primariamente, quello di rendere i pazienti autonomi nella gestione della terapia non farmacologica e in parte di quella farmacologica, in modo che possano svolgere un ruolo attivo nel trattamento della malattia e di migliorare la propria qualità della vita.

Presso la SODc Diabetologia e Malattie del Metabolismo dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi (Firenze) operano dietisti, medici, psicologi e infermieri. Durante 3 incontri, a cadenza settimanale e condotti anche in modalità telematica su piattaforma dedicata, gli argomenti vengono affrontati con diverse modalità come mini lezioni formali, sessioni interattive, lavori ed esercitazioni in piccoli gruppi, discussioni di gruppo sui diari alimentari e dell'attività fisica, oltre a sessioni individuali nel primo e ultimo incontro da parte di dietisti e medici. In questo modo vengono stimolate, mediante approccio educativo di gruppo, le capacità individuali di riconoscere i principi nutritivi mediante le etichette nutrizionali, le porzioni degli alimenti, l'influenza dei macronutrienti sul controllo metabolico, l'importanza dell'autocontrollo glicemico e alimentare. Nelle sessioni organizzate in presenza sono anche previsti laboratori di cucina in cui stimolare e verificare

la messa in pratica delle nozioni condivise.

Ai pazienti in schema insulinico intensivo vengono fornite informazioni relative alla farmacocinetica delle insuline, alle modalità di iniezione, introducendo il concetto di carico glicemico, stimolando la capacità di gestire la terapia insulinica prandiale in base alla previsione della risposta glicemica al pasto. Anche se tale approccio educativo risulta indirizzato principalmente alla gestione della patologia diabetica nelle persone diabetiche di tipo 1, per i quali è in corso uno studio clinico randomizzato finalizzato a valutarne l'efficacia sul controllo metabolico (includendo l'incidenza di ipoglicemie), sulle conoscenze e abitudini alimentari e sulla qualità di vita correlata alla salute, è naturale che la sua applicabilità clinica possa essere estesa anche ai pazienti diabetici di tipo 2 in esaurimento funzionale pancreatico. In questa categoria di pazienti, l'intervento educativo dovrebbe essere finalizzato al controllo dell'introito calorico giornaliero, correttamente ripartito tra i principali macronutrienti (carboidrati, lipidi, proteine, fibre) e allo svolgimento di un regolare e quotidiano esercizio fisico, in modo da intervenire in modo efficace sull'eventuale presenza di sovrappeso/obesità, riducendo il fabbisogno insulinico giornaliero con conseguente miglioramento del controllo metabolico generale.

La maggiore efficacia di un approccio educativo di gruppo rispetto a quello individuale è stata confermata dalla nostra esperienza clinica sia nei diabetici di tipo 1 sia nei diabetici di tipo 2.

Su un campione di 96 diabetici di tipo 1 sono stati riscontrati, in seguito ad approccio educativo di gruppo, valori di HbA1c significativamente inferiori rispetto al basale (da $7,7 \pm 1,6\%$ a $7,2 \pm 1,5\%$ dopo 12 mesi, valore mantenuto a distanza di 2 anni) con un miglioramento significativo anche della qualità di vita correlata al diabete [91].

L'efficacia dell'approccio educativo di gruppo è stata verificata anche nei diabetici di tipo 2, su una serie consecutiva di 150 diabetici di tipo 2 afferenti alla nostra struttura confrontata con 113 persone di controllo, sottoposti a raccomandazioni standard. Analizzando i risultati a distanza di 12 e 24 mesi, i pazienti sottoposti a intervento educativo di gruppo hanno mostrato valori di HbA1c significativamente inferiori (da $7,5 \pm 1,4\%$ a $6,9 \pm 1,2\%$ dopo 12 mesi e a $6,6 \pm 1,1\%$ dopo 24 mesi, per entrambi $p < 0,01$), con una riduzione significativa dell'introito calorico giornaliero, del consumo totale di grassi e di proteine. Rispetto a quanto osservato nel gruppo di controllo, la percentuale di successo terapeutico (HbA1c $< 7\%$ o riduzione dei valori di HbA1c $> 1\%$ rispetto al basale) è risultata significativamente superiore e pari al 60,7% (38,1% nei controlli) dopo 12 mesi e al 63,3% dopo 24 mesi. Dall'analisi del campione studiato, la diagnosi recente della malattia diabetica è risultata il fattore in grado di predire una maggiore efficacia sul controllo glicometabolico dell'approccio educativo di gruppo anche nel medio termine [92].

21 Altre patologie di interesse dietetico

Francesco di Pierro, Giuseppe Palmiotta



L. Hildegard von Bingen (Bermersheim vor der Höhe, 1098-Bingen, 1179), religiosa e naturalista tedesca, riceve una visione e la descrive al suo segretario (dal manoscritto *Scivias*). A 8 anni entra nel convento benedettino di Disibodenberg (Germania) e segue con fermezza, per tutta la vita, il motto benedettino «ora et labora». Studia le proprietà puramente materiali e i poteri

terapeutici delle piante o delle pietre. Nell'opera *Physica* sono trattate le scienze naturali e vengono descritte le proprietà curative di erbe, alimenti e pietre. In *Herbora simpliciorum*, Hildegard von Bingen elenca e illustra le erbe coltivate nei monasteri e da cui vengono tratti i rimedi.

Con la crescita esponenziale degli studi sperimentali di biologia molecolare e cellulare e della *Systems Biology* verificatesi negli ultimi decenni stanno emergendo chiare relazioni di causa-effetto tra la disomeostasi di meccanismi fondamentali dei processi vitali quali la crescita cellulare, l'equilibrio redox, la funzione immunologica e gli aspetti quali-quantitativi della nutrizione. Altri studi e metanalisi di carattere epidemiologico hanno evidenziato inoltre come l'incidenza di importanti patologie, in particolare di quelle degenerative, sia statisticamente correlata con lo stile di vita, specialmente con lo stile alimentare. I risultati di queste ricerche forniscono, da un lato, una chiave di lettura razionale per numerose osservazioni empiriche, alcune delle quali radicate da secoli nella cultura popolare, circa l'importanza dell'alimentazione nella prevenzione delle malattie, e dall'altro offrono fondate indicazioni circa le migliori strategie dietoterapiche nei confronti di numerosi e rilevanti stati patologici. Negli ultimi tre decenni, inoltre, si sono via via affermate numerose strategie terapeutiche fondate sull'impiego di sostanze nutraeutiche (Cap. 4) e di principi attivi di origine ve-

getale sotto forma di integratori alimentari o delle loro fonti alimentari (alimenti funzionali). Oggetto di questo capitolo sono alcune patologie comuni di interesse dietetico e l'impiego di composti nutraeutici e fitoterapici a scopi preventivi e terapeutici.

Neoplasie

■ Generalità, classificazione, fattori di rischio

Secondo recenti stime suffragate anche dai dati forniti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) si stima che ogni anno quasi 8 milioni di persone muoiano di neoplasia, o cancro, e all'incirca 13 milioni ricevano una nuova diagnosi di tumore [1]. Le neoplasie sono dovute essenzialmente a una serie di fenomeni cellulari quali crescita proliferativa fuori controllo, sdifferenziamento, invasione dei tessuti circostanti e diffusione a distanza. Una neoplasia, intesa come tumore primario, può svilupparsi senza limitazioni in ogni tessuto, in ogni organo e a qualunque età e, se non diagnosticata in maniera opportuna, e/o non trattata, può condurre a morte il soggetto. Al contrario, la maggior parte delle neoplasie è potenzialmente curabile se diagnosticata precocemente [2, 3]. Il tumore si definisce solido quando la massa è localizzata in un tessuto o organo non ematopoietico o linfatico.

Quando la malattia neoplastica colpisce invece il tessuto ematopoietico, si parla più propriamente di leucemie. Come i tumori solidi, le leucemie presentano caratteristiche di monoclonalità, di sdifferenziamento, di perdita del controllo proliferativo, di disseminazione metastatica e di elevata mortalità se non diagnosticate e/o trattate [4]. I linfomi costituiscono un gruppo piuttosto eterogeneo di neoplasie che originano dai sistemi reticoloendoteliale e linfatico; le forme più importanti sono senza dubbio la malattia di Hodgkin e di non-Hodgkin [5]. Più rara è invece la micosi fungoide.

Da un punto di vista cellulare, la crescita neoplastica riflette sicuramente un'anomalia di quel ciclo

Le neoplasie originano da un difetto nel controllo del ciclo cellulare che determina una proliferazione aberrante, generalmente associata a sdifferenziamento, del tipo cellulare interessato.

(detto appunto «cellulare»), o di alcune delle sue fasi, attraverso il quale una cellula madre genera due cellule figlie. In questo senso le cellule tumorali hanno solitamente un ciclo più breve del normale. La massa tumorale mostra inoltre una bassa percentuale di cellule in G0 (fase di riposo) presentando quindi una maggior frazione proliferante sul totale [6]. L'iniziale crescita neoplastica, quasi sempre di tipo esponenziale, è comunque seguita da una fase di *plateau* in cui il numero delle cellule che muoiono equivale al tasso di formazione di cellule figlie. Questo è tanto più vero quanto più è grande la neoplasia. I tumori di piccole dimensioni hanno infatti, se paragonati a quelli più voluminosi, una maggiore percentuale di cellule in una fase attiva del ciclo e quindi un maggior tasso proliferativo. La cinetica cellulare e il tasso di proliferazione sono parametri importanti nella progettazione dello schema di trattamento [7]. Molti farmaci sono efficaci soltanto se le cellule sono in una fase attiva del ciclo e alcuni di essi agiscono solo in una specifica fase del ciclo. La cinetica cellulare influenza quindi posologia e tempi di somministrazione di una terapia antitumorale. Durante la crescita neoplastica, nutrienti e ossigeno vengono forniti al tumore mediante diffusione diretta dalla circolazione. La crescita tumorale stessa nei tessuti circostanti può però indurre una compressione sui tessuti normali con conseguente infiammazione. Tali processi infiammatori possono anche essere prodotti dal tumore in maniera diretta mediante rilascio di sostanze (collagenasi, elastasi ecc.) che portano alla distruzione enzimatica dei tessuti che lo circondano [8]. Successivamente, la sintesi del fattore angiogenetico tumorale provoca la formazione di un supporto vascolare indipendente dalla circolazione del tessuto sano [9-11].

Fin dall'inizio della sua crescita, un tumore può liberare cellule in circolo le quali possono provocare tumori secondari o metastasi. Mediante studi sperimentali, è stato calcolato che un tumore di 1 cm di diametro libera più di un 1 milione di cellule nella circolazione venosa ogni 24 ore. Nell'animale da esperimento, le cellule tumorali circolanti di solito muoiono in seguito a traumi intravascolari e più è lungo il tempo nel quale una cellula neoplastica rimane in circolo, maggiore è la probabilità che essa muoia. La probabilità che una cellula dia luogo a una metastasi è valutata essere comunque inferiore a 1 per milione. Le metastasi si sviluppano quando le cellule tumorali aderiscono all'endotelio vascolare e penetrano nei tessuti circostanti, sopravvivendo e generando colonie tumorali indipendenti. Essendo generata da cellule che sono sopravvissute in condizioni ambientali difficili, le metastasi sono talvolta più aggressive dei tumori primari che le hanno generate [12]. Questo non è comunque sempre vero (nel carcinoma renale a cellule chiare, per esempio, la velocità di crescita è spesso analoga nel nodulo primitivo e in quelli metastatici). Più o meno velocemente, all'interno della metastasi la crescita tumorale comunque riprende alterando le normali caratteristi-

che tissutali e la funzione dell'organo interessato. I tumori metastatici possono ovviamente dare origine a loro volta ad altre metastasi. Almeno in parte responsabili della crescita e/o della proliferazione delle cellule maligne, le mutazioni geniche alterano la quantità o il comportamento delle proteine codificate da geni che regolano la crescita e, di conseguenza, alterano la divisione cellulare. Le due maggiori categorie di geni mutati sono rappresentate dagli oncogeni e dai geni oncosoppressori. Gli oncogeni sono forme alterate di geni che normalmente regolano la crescita cellulare [13, 14]. Per esempio, il gene *RAS* è alterato nel 25% circa delle neoplasie umane. La proteina Ras (codificata dal gene *RAS*) regola o fornisce il segnale per la divisione cellulare. Nella maggior parte dei casi il gene è inattivo, ma in queste cellule maligne la proteina Ras è attiva e dà alle cellule il segnale per la divisione, anche se in condizioni normali esse non andrebbero incontro a divisione [15]. Un altro esempio di attività oncogenica coinvolge la proteina chinasi, enzimi che contribuiscono a regolare molte attività cellulari, in particolare attraverso un segnale dalla membrana cellulare al nucleo, avviando in tal modo l'ingresso in ciclo della cellula e controllando varie altre funzioni. Diversi tumori umani (per esempio, il tumore della vescica, il tumore mammario, la leucemia mielocitica cronica) contengono proteina chinasi con struttura alterata. Se prodotte in eccesso o alterate, tali chinasi stimolano in continuazione la divisione cellulare [16]. Gli oncogeni cellulari risultano amplificati in diverse neoplasie (*C-myc* e *N-myc* nel tumore polmonare a piccole cellule, *N-myc* nel neuroblastoma, *C-erbB-2* nel tumore della mammella) [17, 18]. L'attivazione degli oncogeni non è stata del tutto chiarita, ma molti fattori possono contribuire a essa, compresi i cancerogeni chimici (fumo) o gli agenti infettivi (virus). Diversamente, i geni oncosoppressori impediscono, in condizioni normali, lo sviluppo neoplastico codificando proteine che bloccano la trasformazione neoplastica e la crescita cellulare non controllata. Per esempio, il gene del retinoblastoma (*RB*) codifica per la proteina pRB, che regola il ciclo cellulare, bloccando la replicazione del DNA [19]. Mutazioni del gene *RB* si hanno nel 30%-40% di tutte le neoplasie umane e consentono alle cellule colpite di dividersi in continuazione. Un'altra importante proteina regolatrice, la p53, previene la replicazione del DNA danneggiato nelle cellule normali e promuove la morte cellulare (per apoptosi) nelle cellule con DNA alterato. La p53 inattiva o alterata permette alle cellule con DNA anormale di sopravvivere e dividersi. Le mutazioni sono trasmesse alle cellule figlie, inducendo un'elevata probabilità di sviluppare un tumore. Il gene *P53* sembra essere difettoso nella maggior parte delle neoplasie umane [20].

Alcuni virus risultano fortemente correlati con la manifestazione neoplastica: papillomavirus (carcinoma cervicale), citomegalovirus (sarcoma di Kaposi), virus di Epstein-Barr (linfoma di Burkitt, linfoma immunoblastico e carcinoma nasofaringeo) e

Fattori causativi accertati delle neoplasie sono alcuni virus e fattori chimico-fisici ambientali, quali i contaminanti alimentari genotossici e le radiazioni ionizzanti.

virus dell'epatite B (carcinoma del fegato). Anche alcuni retrovirus sono stati correlati con linfomi a cellule T (HTLV-1), leucemia a cellule capellute dei linfociti T (HTLV-2), sarcoma di Kaposi e linfoma (HIV I e II) [21]. Infine, tra i parassiti, lo *Schistosoma haematobium* [22] è stato messo in relazione al cancro della vescica, che di solito si sviluppa a seguito di infiammazione cronica e fibrosi, e l'*Opistorchis sinensis* è stato correlato al carcinoma del pancreas e dei dotti biliari [23].

Importanti fattori ambientali sono certamente i cancerogeni chimici (leucemie, carcinomi delle cute, della vescica, del polmone, del pancreas ecc.), le radiazioni ultraviolette (carcinoma squamoso e a cellule basali, melanoma e *xeroderma pigmentosum*), le radiazioni ionizzanti (leucemie acute e cronica, linfomi di Hodgkin e non-Hodgkin, mieloma multiplo, anemia aplastica con evoluzione in leucemia non linfocitica acuta, mielofibrosi, melanoma e cancro della tiroide, carcinomi del polmone e angiosarcomi). Da segnalare come anche la semplice irritazione cronica della cute possa condurre a dermatite cronica e, in rare occasioni, al carcinoma epidermoidale [24] (Figura 21.1). Lo stato immunitario di un soggetto è un altro parametro da tenere in attenta osservazione. Un tempo però si attribuiva al sistema immunitario un ruolo di sorveglianza che forse oggi non ha più. Pazienti immunocompromessi non sviluppano infatti qualunque tipo di cancro ma solo alcune specifiche forme. I pazienti con immunodeficienza (per uso di immunosoppressivi o in seguito a infezione con HIV), sono infatti a rischio di sviluppo di linfoma a grandi cellule e sarcoma di Kaposi. Forte risalto ha oggi la relazione cancro del colon retto e immunità [25].

Al di là dell'essenza stessa di un tumore in quanto *life threatening*, una neoplasia può provocare dolore, decadimento delle condizioni generali, neuropatie, nausea, anoressia, convulsioni, ipercalcemia, iperuricemia, occlusione intestinale e insufficienza d'organo. Il dolore nei pazienti con tumore metastatico dipende spesso dalle metastasi ossee, dall'in-

teressamento di un nervo o di un plesso nervoso o dalla compressione esercitata da una massa o da un versamento neoplastico [26].

Terapie

Il trattamento di forme tumorali maligne richiede l'eliminazione di tutte le cellule neoplastiche localizzabili come tumore primario e/o come tumore secondario (metastasi). I trattamenti corrispondono a chirurgia e radioterapia (per la malattia locale) e chemioterapia (per le forme con diffusione sistemica). Altri approcci sono quello endocrino (per alcuni tipi di neoplasia, come quelli che colpiscono prostata, mammella, endometrio e fegato), immunologico (uso di modificatori della risposta biologica e vaccini antitumorali) e termoterapico (crioterapia e ipertermia) [27]. L'approccio terapeutico è finalizzato all'ottenimento di una remissione con scomparsa della malattia clinicamente evidente. Pazienti in remissione potrebbero comunque in realtà avere ancora cellule neoplastiche che nel tempo sarebbero causa di recidiva. Molto spesso la terapia determina solo una risposta parziale con riduzione comunque superiore al 50% del volume della massa. Una risposta parziale può portare a un prolungamento della sopravvivenza significativo, ma la ricrescita del tumore è inevitabile. È anche possibile che la terapia non determini effetto alcuno. La chirurgia, forma più antica di riduzione di un tumore, richiede che il tumore sia localizzato o abbia una diffusione locoregionale limitata, in modo da permettere una resezione in blocco. Spesso questo è possibile per tumori che colpiscono vescica, mammella, cervice, colon, endometrio, laringe, testa-collo, rene, polmone, ovaio e testicolo. Le radiazioni impiegate per l'approccio radioterapico sono costituite da fotoni, neutroni, elettroni e isotopi radioattivi. La radioterapia generalmente è indicata per una malattia locale o locoregionale che possa essere circoscritta all'interno del campo di irraggiamento. Il danno cellulare indotto dalle radiazioni è assolutamente casuale e aspecifico, con effetti degenerativi soprattutto a carico del DNA. L'efficacia della terapia dipende quindi solo dal danno cellulare che va oltre la normale capacità di riparazione e, in genere, i meccanismi di riparazione del tessuto normale sono più efficaci di quelli del tumore. Purtroppo la chemioterapia, spesso definita palliativa, mostra un basso indice terapeutico tra l'effetto citotossico esercitato sulle cellule tumorali e quello che comunque colpisce anche le cellule normali [27]. Nonostante questo, la chemioterapia può determinare la guarigione di alcuni tipi di tumore (corion-carcinoma, leucemia a cellule capellute, leucemia linfatica cronica, leucemia acuta, tumore della vescica e del testicolo, malattia di Hodgkin, linfoma maligno, tumore polmonare a piccole cellule e tumori del rinofaringe). Gran parte del fenomeno di inefficienza dei chemioterapici è dovuta a fenomeni di resistenza legati alla presenza di proteine che, con meccanismo che consuma ATP, limitano la concentrazione del farmaco e il suo effetto nelle cellule tumorali [28]. La terapia in area oncologico-

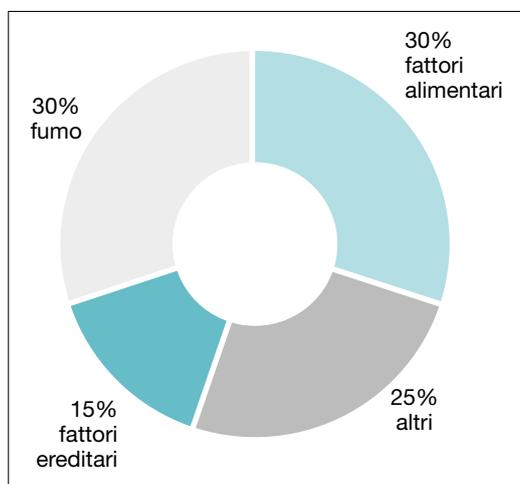


Figura 21.1 Fattori di rischio delle neoplasie.

normalmente reperibili su tessuti umani extraintestinali, che con la loro applicazione si intenderebbe colonizzare (per derivarne ovviamente vantaggi salutistici). Il primo caso al mondo di preparato bioprodotico risale al 2011 con l'impiego di uno *Streptococcus salivarius* (ceppo K12) isolato dalla bocca di un bambino che non aveva mai manifestato infezioni faringo-tonsillari sostenute da *Streptococcus pyogenes*. L'uso di questo ceppo ha dimostrato clinicamente la possibilità di prevenire faringo-tonsilliti batteriche, sia nel bambino sia nell'adulto, e otiti medie acute, in questo caso solo nel bambino, in soggetti che manifestavano tale patologia in maniera ricorrente (anche 9 episodi all'anno). Gli studi eseguiti sul ceppo K12 dimostrarono come il ceppo colonizzava con alta efficienza il cavo orale e, posto in prossimità di colonie di *S. pyogenes*, ne determinava la morte attraverso il rilascio di due batteriocine, note come salivaricina A2 e B. Questi studi allargarono l'interesse all'uso ad altri potenziali ceppi di *salivarius* (si ricorda qui che lo *Streptococcus salivarius* è un normale abitatore del cavo orale umano) capaci di uccidere altre specie batteriche tipicamente patogene per il cavo orale [184]. Queste ricerche portarono all'identificazione di un ceppo, nominato M18, capace di uccidere lo *Streptococcus mutans* responsabile di carie. Il ceppo M18, rilasciato in sede orale, colonizza le mucose buccali e rilascia 4 diverse batteriocine (salivaricine A, M, 9 e MPS) ad azione killer verso i patogeni responsabili dell'evento carioso (*in primis* lo *Streptococcus mutans*), producendo al tempo stesso due enzimi (dextranasi e ureasi) che, rispettivamente, ostacolano la formazione della placca e l'acidità del cavo orale (entrambi fattori fondamentali per lo sviluppo dell'evento carioso).

La ricerca clinica recentemente condotta posiziona l'uso del ceppo M18 non tanto nella terapia ambulatoriale della carie quanto nella profilassi odontoiatrica e/o pediatrica finalizzata alla riduzione della cariorecettività. La cariorecettività si configura come la predisposizione di una persona ad avere una patologia cariosa, indipendentemente dal fatto di presentare carie al momento della visita. La diagnosi di cariorecettività precede quindi la diagnosi di carie, consentendo di intercettare il paziente e adottare le giuste misure preventive prima che si ammali. La cariorecettività è quindi l'analisi di un rischio e come tale, per essere misurata, si basa sulla lettura di alcuni parametri. Questi parametri sono 10 e fanno parte del cosiddetto *Cariogram*, metodica analitica stabilita nel 1997 dalla Facoltà di Odontoiatria dell'Università di Malmoe (Svezia) e valida tuttora in tutto il mondo. I 10 parametri sono: esperienza di carie (dato storico), malattie associate (per esempio handicap), qualità della dieta, numero di pasti, quantità di placca batterica, fluoro-profilassi e uso di fluoro, secrezione salivare, capacità tampone della saliva, presenza di *Streptococcus mutans*, giudizio clinico del dentista. Sulla base del punteggio finale, i soggetti vengono quindi suddivisi in 3 gruppi in base al rischio calcolato di cariorecettività: basso, medio, alto. In base al risultato del Cariogram, i tre aspetti fondamentali di preven-

zione primaria della carie (alimentazione, fluoro-profilassi e igiene orale) vengono applicati in misura differente per protocollo e rigore: in maniera più leggera nei soggetti a basso rischio, in maniera moderata nei soggetti a rischio intermedio e in maniera più attenta, stretta e molteplice nei soggetti ad alto rischio. Certamente nei pazienti definibili come ad alto rischio, ma anche nei soggetti con rischio intermedio, l'aggiunta di un protocollo di somministrazione quotidiano del ceppo M18 risulta fondamentale per fronteggiare e ridurre il rischio di cariorecettività. La capacità del ceppo M18 di ridurre il rischio di cariorecettività è ovviamente legata alla capacità del ceppo stesso, soprattutto nei soggetti ad alto indice di colonizzazione, di ridurre in maniera statisticamente significativa il numero di colonie di *Streptococcus mutans* (grazie alle salivaricine), di fronteggiare la crescita della placca (grazie alle dextranasi) e di supportare l'effetto tampone antiacido (grazie alle ureasi), agendo quindi su tre dei più importanti parametri oggetto dell'analisi del Cariogram.

L'applicazione potenziale del ceppo M18 è infine molto ampia. Basti pensare che nella popolazione generale il 50% dei bambini tra i 3 e i 12 anni presenta un rischio di cariorecettività medio o alto, e che il 70% dei bambini tra i 3 e i 12 anni che hanno, al momento delle visite odontoiatrica, un'esperienza di carie che colpisce 7-8 elementi (tra denti cariati, curati o mancanti), presenta un alto rischio di cariorecettività [185-187].

Approccio nutraceutico alle patologie oftalmiche

Il ruolo degli interventi dietetici nella prevenzione o nel contrasto dell'evoluzione di patologie oculari è stato oggetto di studi epidemiologici, meccanicistici e clinici che hanno dato risalto alla correlazione tra consumo di specifici alimenti e insorgenza di alcune malattie croniche dell'occhio, nonché ai potenziali effetti protettivi dell'assunzione a medio-lungo termine di nutraceutici assunti come integratori. In questo secondo gruppo, accanto a molecole ben conosciute come gli acidi grassi omega 3, il coenzima Q₁₀ e le vitamine, trovano posto numerosi metaboliti secondari di piante medicinali estraibili o purificabili dai fitocomplessi delle corrispondenti droghe; polifenoli e carotenoidi sono esempi noti di classi fitochimiche molto studiate in ambito oculistico e non solo. La somministrazione di nutraceutici in associazione alle terapie farmacologiche convenzionali è oggi un'opzione di trattamento aggiuntiva adottata da un numero crescente di oftalmologi nel contesto di quadri cronici come i glaucomi, la retinopatia diabetica e la degenerazione maculare senile.

■ Glaucoma

I glaucomi sono un gruppo di neuropatie che coinvolgono il nervo ottico e le vie nervose che conducono il segnale alla corteccia occipitale; il principa-

le reperto istologico è un'estesa apoptosi delle cellule ganglionari retiniche (RGC, *Retinal Ganglion Cells*) indotta da processi ossidativi e infiammatori innescati soprattutto da un deficit di perfusione. All'esame del fondo oculare sono visibili alterazioni della morfologia della papilla (o testa) del nervo ottico localizzate soprattutto ai poli, con aumento dell'escavazione e del cosiddetto rapporto *cup-to-disk*. Sotto il profilo clinico, questi processi possono decorrere a lungo asintomatici per poi manifestarsi con un deficit di campo visivo da limitato a molto esteso, fino alla perdita totale della funzione visiva. La malattia, non a caso, è conosciuta come il *ladro silenzioso della vista* e rappresenta una delle principali cause di cecità con più di 60 milioni di malati nel mondo, un terzo dei quali ignora di esserlo; nella fascia d'età oltre i 40 anni la prevalenza in Italia e in Europa è del 2,5% con, rispettivamente, circa 800 000 e 7,8 milioni di persone con glaucoma. Fattori di rischio riconosciuti sono l'età avanzata, la miopia elevata, i traumi e la chirurgia oculare, l'ipertensione sistemica, il diabete mellito, l'uso prolungato di cortisonici, un'anamnesi familiare positiva. La patogenesi non è stata definitivamente chiarita ma prevalgono due ipotesi:

- secondo la teoria vascolare il danno deriva da un'alterata perfusione della testa del nervo ottico secondaria all'aumento della pressione endoculare o ad altri fattori;
- secondo l'ipotesi neurofisiopatologica il danno è determinato nelle RGC in primis dall'interruzione del flusso di fattori neurotrofici (come NGF, *Nerve Growth Factor* e BDNF, *Brain Derived Neurotrophic Factor*) rilasciati dai neuroni del nucleo genicolato laterale a nutrire gli assoni afferenti del nervo ottico che con essi prendono connessione sinaptica.

L'ipertono endoculare (pressione > 21 mmHg) è un fattore causale importante ma le alterazioni tonometriche da sole non sono sufficienti a porre diagnosi di glaucoma: le persone con pressione endoculare elevata possono non presentare danno anatomico né funzionale, mentre sono comuni i casi di glaucomi con deficit di campo visivo che progredisce a pressione normale. Va considerato, inoltre, che nel 50% circa dei pazienti compensati con i farmaci il deficit s'aggrava comunque, segno che il processo patologico a carico del tessuto nervoso può essere slegato dai valori pressori.

Sotto il profilo clinico la classificazione è tra glaucomi primari (da alterato deflusso d'umor acqueo), secondari (insorgono a causa di altre patologie, oculari o sistemiche) e normotensivi. In rapporto al meccanismo ostruttivo, le forme primarie sono definite ad angolo aperto e ad angolo chiuso: nel primo tipo, il più frequente tra i caucasici, l'umor acqueo raggiunge normalmente il sistema trabecolare ma non lo attraversa in modo efficiente a causa di alterazioni strutturali e funzionali di quest'ultimo. Il fenomeno può restare a lungo latente per poi dar segno di sé in modo subdolo, spesso quando il danno anatomofunzionale al nervo ottico è ormai avanzato. Nel glauco-

ma primario ad angolo chiuso, invece, il sistema trabecolare è privo di alterazioni morfofunzionali ma l'angolo tra iride e cornea è troppo stretto e il fluido non viene correttamente convogliato per il deflusso; può essere a lenta insorgenza ma in questo tipo di glaucoma sono frequenti gli episodi acuti di grave ipertono endoculare, per esempio in conseguenza di un'intensa midriasi, che determinano autentiche emergenze cliniche. La terapia farmacologica mira *in primis* al controllo pressorio con β -bloccanti, inibitori dell'anidrasi carbonica, miotici, α_2 -agonisti, analoghi delle prostaglandine; in caso di fallimento, sono possibili anche soluzioni parachirurgiche (trabeculo-plastica, iridotomia e ciclofotocoagulazione laser) e chirurgiche. Un'intensa ricerca è indirizzata verso nuovi composti che agiscano da *neuroenhancer* o neuroprotettori, cioè dotati di meccanismi d'azione che prevengano o attenuino il danno alle RGC: in quest'ambito c'è spazio anche per diversi principi attivi nutraceutici e derivati fitoterapici.

Ginkgo biloba

Il fitocomplesso delle foglie di *Ginkgo biloba* L. è stato indagato per un possibile ruolo nel trattamento aggiuntivo del glaucoma. Il fitocomplesso contiene: lattoni diterpenici (ginkgolidi A-B-C); lattoni sesquiterpenici (bilobalide); flavonoidi (amentoflavone, bilobetina, ginkgetina, isoginkgetina, 5-metossi-bilobetina, quercetina, kaempferolo, isoramnetina, diidromiricetina, luteolina, apigenina); proantocianidine. Questo fitocomplesso è di uso consolidato nel trattamento delle alterazioni cerebrovascolari, dei disturbi mnesici e cognitivi correlati ad aterosclerosi, della *claudicatio intermittens*, della microangiopatia diabetica; è approvato dall'EMA (*European Medicines Agency*) come medicinale vegetale tradizionale. Se ne utilizza preferibilmente l'estratto standardizzato al 22-27% di ginkgo-flavonglicosidi e al 5-7% di lattoni terpenici, alla dose di 120-240 mg/die. Il razionale d'impiego nel glaucoma discende dalle azioni vasoattive ed emoreologiche che migliorano la perfusione a livello della papilla ottica; una ridotta perfusione retrooculare, infatti, è presente nella maggior parte dei pazienti glaucomatosi con diminuzione del flusso coroidale, retinico e retrobulbare. In uno studio pilota con *crossover* su 11 soggetti sani, Chung et al., [188] hanno valutato mediante Eco Color Doppler le possibili variazioni dell'emodinamica oculare indotte dalla somministrazione a breve termine d'estratti di ginkgo; i volontari hanno assunto per 2 giorni 3×40 mg/die di un estratto standardizzato delle foglie di *G. biloba* e, dopo due settimane di *washout*, un corrispondente placebo. Il trattamento, senza modificare la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa sistemica e quella endoculare, ha significativamente aumentato la velocità telediastolica nell'arteria oftalmica (+23% rispetto al placebo, $p = 0,023$). Questo parametro è un indicatore dell'efficienza perfusionale e, secondo gli autori, i risultati rafforzerebbero l'ipotesi sui favorevoli effetti vascolari ed emodinamici del prodotto in studio; i dati con-

A cura di Gianfranco Liguri, Massimo Stefani

Nutrizione e dietologia

Aspetti clinici dell'alimentazione

Seconda edizione



Inquadra e scopri
i contenuti

La ricerca biomedica degli ultimi anni si è impegnata a fondo nel cercare di prevenire l'insorgenza e le recidive delle malattie croniche e neoplastiche e ha fatto emergere in modo chiaro come uno stile di vita sano favorisca la longevità, riduca l'incidenza delle malattie cronicodegenerative e possa ridurre in modo rilevante l'uso di farmaci e altre misure terapeutiche.

Secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, le patologie in Europa e in Italia che hanno l'impatto maggiore su decessi, riduzione dell'attesa di vita con perdita di anni in buona salute e aumento delle spese sanitarie – malattie cardiovascolari e respiratorie croniche, tumori, diabete mellito di tipo 2, problemi di salute mentale e disturbi muscolo-scheletrici – hanno in comune alcuni fattori di rischio. Tra questi, ci sono il fumo di tabacco, l'abuso di alcol, uno scarso consumo di frutta e verdura e la sedentarietà, oltre a obesità e sovrappeso, eccesso di grassi nel sangue, ipertensione arteriosa e condizioni di stress cronico legate soprattutto alla qualità dei rapporti sociali e di lavoro. È significativo che, tra quelli ricordati, i primi quat-

tro fattori siano modificabili e che l'alimentazione giochi un ruolo fondamentale per la protezione e per il mantenimento dello stato di salute – oltre che per la funzione sociale e culturale che ha nel nostro Paese, dove la dieta mediterranea, per quanto sempre meno seguita, rimane un modello alimentare e di relazioni sociali che è diventato patrimonio mondiale immateriale dell'Umanità (Unesco, 2010).

Nutrizione e dietologia tratta il tema dell'alimentazione dal punto di vista clinico, epidemiologico, biochimico ed evolutivo in modo organico, fornendo informazioni scientificamente validate sull'impatto che la dieta può avere sulla salute, grazie a un gruppo di autori e autrici specializzati in biochimica, diabetologia, ostetricia, cardiologia, tossicologia, neurologia e medicina dello sport.

In questa seconda edizione la parte storico/evolutiva è stata ridotta, per fare spazio agli aggiornamenti legislativi, all'ampliamento della parte sui polifenoli e sull'olio di oliva e ad argomenti che hanno acquisito importanza negli ultimi anni, come gli integratori alimentari e nutraceutici, i prebiotici e l'alimentazione in gravidanza.

Gianfranco Liguri è professore ordinario in congedo di Biochimica e Biologia molecolare presso il Dipartimento di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche dell'Università degli Studi di Firenze.

Massimo Stefani è professore ordinario emerito di Biochimica presso il Dipartimento di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche dell'Università degli Studi di Firenze.

Gli autori e le autrici di *Nutrizione e dietologia*, curato da Gianfranco Liguri e Massimo Stefani, anche coautori di alcuni capitoli, sono: Sara Biagioni, Calogero Lino Cerami, Riccardo Ciuti, Giovanni Delfino, Francesco di Pierro, Carla Dini, Monica Dinu, Maria Alice Donati, Stefano Giannini, Donatella Lippi, Carolina Lo Sauro, Mario Lombardi, Giorgio Mello, Pietro Amedeo Modesti, Serena Ottanelli, Daniele Pacini, Giuseppe Palmiotto, Vittorio Pavoni, Rita Pecorari, Valdo Ricca, Carlo Maria Rotella, Francesco Sofi, Stefano Stagi.

Le risorse digitali

universita.zanichelli.it/ligurize

A questo indirizzo sono disponibili le risorse digitali di complemento al libro.

Per accedere alle risorse protette è necessario registrarsi su my.zanichelli.it inserendo il codice di attivazione personale contenuto nel libro.

Libro con Ebook

Chi acquista il libro nuovo può accedere gratuitamente all'Ebook, seguendo le istruzioni presenti nel sito.

L'accesso all'Ebook e alle risorse digitali protette è personale, non condivisibile e non cedibile, né autonomamente né con la cessione del libro cartaceo.

LIGURI*NUTRIZIONE E DIETOL 2ED LUMK

ISBN 978-88-08-39977-9



9 788808 399779

6 7 8 9 0 1 2 3 4 (60J)